

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N° 99

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE DU TRANSFERT DE L'OXYDE DE CARBONE
PAR LA MÉTHODE DE L'INSPIRATION UNIQUE
EN APNÉE

(test dit de diffusion)
sa valeur séméiologique en pneumologie
(à propos de 300 observations)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 24 Juin 1968

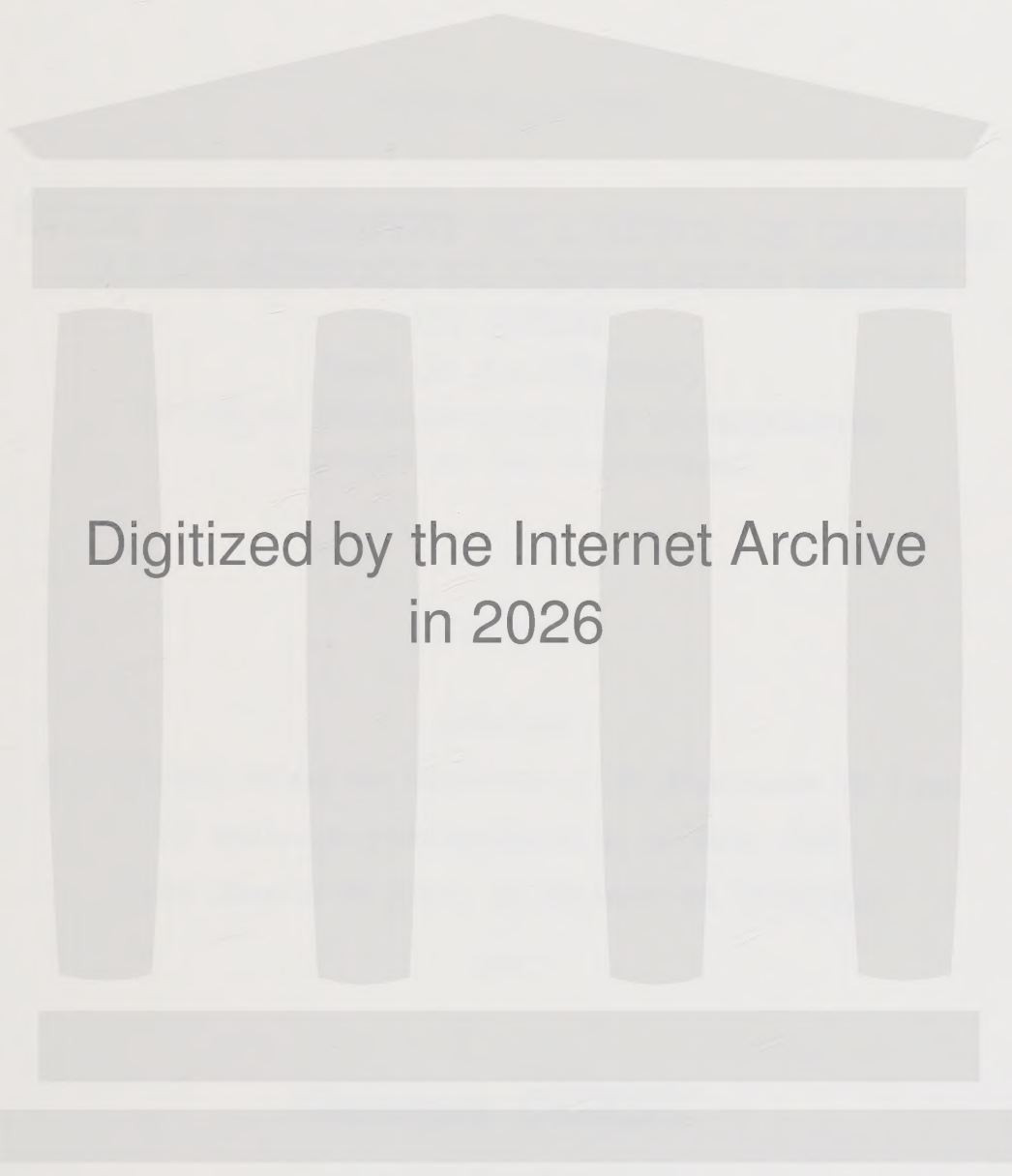
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges DORSIT

né le 17 Octobre 1938

au PUY (Haute-Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0008

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N°

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE DU TRANSFERT DE L'OXYDE DE CARBONE
PAR LA MÉTHODE DE L'INSPIRATION UNIQUE
EN APNÉE
(test dit de diffusion)
sa valeur sémiologique en pneumologie
(à propos de 300 observations)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 24 Juin 1968

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges DORSIT

né le 17 Octobre 1938

au PUY (Haute-Loire)

PROCEDE POUR LA MESURE DE LA VITESSE

DE L'EAU

Par M. G. DORST

Travaux de la Ville

ÉTUDE DU TRANSPORT DE L'OXYGÈNE DE CARBONE
PAR LA MÉTHODE DE L'INSPIRATION UNIFORME
EN APNÉE

(Test de la diffusion)

de valeurs physiologiques en pneumologie

à propos de 100 observations



THÈSE

Présentée

à la Faculté des Sciences et de Médecine de Leiden

en vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par M. G. DORST

par

Georges DORST

le 17 Octobre 1938

à Leyde (Hollande)

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire : M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT , J. DORCHE

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires :

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY, BANSILLON, DECHAUME, LACROIX.

Professeurs :

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
P. CROIZAT	Clinique médicale
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie, Virologie, Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie & d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie

MM. J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Physiologie et pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et médecine générale
J. FRANCILLON	Séméiologie chirurgicale
C. GIROD	Histologie et embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X....	Pathologie chirurgicale

Professeurs sans chaire :

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
E. PINEF	Electro-radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie biologique
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique

Maîtres de Conférences Agrégés titulaires :

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-radiologie

MM. J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
G. MOULIN	Dermato-vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
J. MOTIN	Anesthésiologie
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie, obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-radiologie

Maîtres de Conférences agrégés stagiaires :

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

Agrégés en exercice :

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale

MM. R. HUGONNIER	Ophthalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Doyen J.F. CIER

Assesseurs : MM. P. GALY
R. FLANDROIS
J. BRUNE

A MA GRAND MERE,

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA MERE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA FEMME,

A ANNICK ET HELENE,

A MA SOEUR,

A MON BEAU-FRERE,

A TOUS LES MIENS,

A TOUS MES AMIS,

*et plus particulièrement à Jacques EXERTIER et
à Jean-Marie POUILLAUDE.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Doyen J.F. CIER.

Il nous avait conquis dès le début de notre médecine par la clarté de son enseignement.

Il nous a accueilli dans son laboratoire et nous a guidé dans nos travaux. L'énergie de son caractère, sa vaste culture font notre admiration.

Il a bien voulu accepter de présider notre thèse.

Nous le prions de croire en notre plus sincère reconnaissance et en notre plus respectueux attachement.

A NOS MAITRES ET JUGES :

Monsieur le Professeur P. GALY,

Professeur de Physiopathologie des Voies Respiratoires.

Nous avons pu constater, au cours de deux semestres d'Internat, combien il était agréable de travailler sous la direction d'un tel Maître. L'étendue de ses connaissances, son expérience clinique et l'esprit de cordiale simplicité confèrent à chacune de ses visites un intérêt sans cesse renouvelé.

Il nous a confié le sujet de ce travail, nous a dirigé d'une manière bienveillante.

Nous l'assurons de toute notre reconnaissance et de notre plus fidèle attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FLANDROIS.

Pendant les trois années que nous avons passées en laboratoire, il nous a toujours réservé un accueil chaleureux.

Les témoignages de confiance qu'il nous a prodigués nous ont particulièrement touché.

Nous le prions de croire à notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. BRUNE.

Nous avons été sensible à sa bienveillance et à l'intérêt qu'il nous porte.

Nous ne savons ce qu'il faut le plus admirer en lui de son esprit clair, de son érudition ou de son dynamisme.

Nous le prions de croire à notre sincère gratitude.

Au Professeur Agrégé M.V. PELLET,

Nous lui devons nos premiers pas en biologie.

Nous avons appris, à son contact, la rigueur dans le jugement, la méthode dans le travail et la ténacité dans la recherche.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A Madame J. BRUNE,

A Mademoiselle T. WIESSENDANGER,

*Leur aide dans la réalisation de ce travail nous a
été précieuse.*

A Madame A. LE SCHIEC,

A Mademoiselle G. MARON,

*Elles ont rendu possible ce qui paraissait impossible.
Qu'elles trouvent ici l'expression de notre amicale
reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur VACHON,
Monsieur le Docteur DESJACQUES,
Monsieur le Docteur GODINOT,
Monsieur le Professeur CIBERT,
Monsieur le Docteur DURAND,
Monsieur le Professeur PEYCELON,
Monsieur le Professeur GIGNOUX,
Monsieur le Docteur MARTIN,
Monsieur le Professeur LEVRAT,
Monsieur le Docteur BRETTE,
Monsieur le Professeur FROMENT.

INTERNAT

Monsieur le Professeur THIERS,
Monsieur le Professeur DARGENT,
Monsieur le Professeur PAPILLON,
Monsieur le Professeur Agrégé ROMAGNY,
Monsieur le Professeur ROCHE,
Monsieur le Professeur GUICHARD,
Monsieur le Professeur LEVRAT,
Monsieur le Professeur Agrégé LAMBERT,
Monsieur le Professeur FROMENT,
Monsieur le Professeur Agrégé PERRIN,
Monsieur le Professeur GALY,
Monsieur le Professeur Agrégé BRUNE.

INTRODUCTION

C'est essentiellement depuis 15 ans que la détermination de la capacité de diffusion pulmonaire appartient aux acquisitions de la recherche clinique des fonctions pulmonaires.

Pourtant, les premières mesures de cette capacité ont eu lieu au début de ce siècle (BOHR, 1909 et A. & M. KROGH, 1910). Mais ces applications sont restées limitées aux expériences de laboratoires jusqu'à ce que le développement des méthodes de mesures (LILIENTHAL et RILEY, 1946 ; RILEY, COURNAND et DONALD, 1951 ; FILLEY, Mac INTOSH et WRIGHT, 1954 ; FORSTER, 1954 ; BATES et DORMER, 1955 ; OGILVIE et FORSTER, 1957), permettent les déterminations de la capacité de diffusion chez des malades cardiaques et pulmonaires. L'utilisation des analyseurs à infrarouges a d'ailleurs permis de remettre à l'honneur d'anciennes méthodes.

Les troubles de la diffusion que l'on peut mettre en évidence dans nombre d'affections pulmonaires, objectivent un obstacle au passage de l'oxygène de l'air alvéolaire à l'hémoglobine des érythrocytes contenus dans les capillaires pulmonaires.

Mais ces troubles peuvent aussi bien provenir d'une diminution de la surface ou de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire que d'une augmentation de la résistance à l'oxygène des érythrocytes des capillaires pulmonaires.

En outre, la diffusion, phénomène continu, s'intrique étroitement avec les phénomènes cycliques ventilatoires et circulatoires dont elle dépend.

Ceci n'est qu'une ébauche des difficultés que l'on rencontre dans l'étude de la diffusion chez le sujet normal et, a fortiori, chez le malade.

Pourtant cette étude apparaît essentielle dans de nombreuses affections, en particulier dans les fibroses interstitielles diffuses (WRIGHT G.W., 1955 ; COURNAND, 1952), où elle s'associe à un faisceau d'arguments d'ordre clinique, radiologique

et physiopathologique.

Elle apparaît actuellement comme un test utile dans le bilan fonctionnel d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive de l'adulte.

Elle apparaît également, malgré le peu de travaux effectués, comme un bon test d'exploration dans l'asthme.

La confrontation de cette capacité de diffusion avec les données radiologiques de la silicose a déjà fait l'objet de nombreux travaux, la thèse de BILLIET (1966) faisant le point de la question.

La mesure de la capacité de diffusion peut trouver sa place dans le bilan d'une sarcoïdose bien que tous les auteurs ne lui attribuent pas la même valeur.

La compréhension de la détermination de la capacité de diffusion n'est possible qu'après une étude des lois physiques de la diffusion qui constituera notre premier chapitre.

L'exposé des différentes méthodes de mesure fera l'objet d'un deuxième chapitre.

L'étude de cette capacité de diffusion chez les sujets normaux, en comparant nos résultats avec ceux de la littérature, occupera notre troisième chapitre.

Avant d'envisager les données fournies par l'étude de la capacité de diffusion au cours des différentes affections ci-dessus mentionnées, la diversité des méthodes de mesure de la capacité de diffusion nous a amené à utiliser la classification de BATES :

He CO S.B.	: single breath methode
ss DO2	: capacité de diffusion à l'O2
ss DCO	: steady state methode.

CHAPITRE I.

ETUDE DES LOIS PHYSIQUES DE LA DIFFUSION DANS LES POUMONS

A.- LES BASES PHYSIQUES

1) Diffusion et constantes de diffusion

La diffusion consiste dans le déplacement des molécules gazeuses des régions de hautes pressions aux régions de basses pressions.

Les bases physiques du transport spontané d'un corps en solution dans un milieu (liquide ou gazeux), autrement dit les bases physiques de la diffusion, sont dues à FICK (1855).

$$Q = K S \frac{(C_1 - C_2)}{d} t \quad (1)$$

La quantité Q d'une substance dissoute (corps soluble ou gaz) qui passe en solution dans un liquide avec lequel elle est en contact est

DIRECTEMENT PROPORTIONNELLE

- à une constante K qui dépend de la substance dissoute et du milieu,
- à la surface S de la couche liquide,
- à la différence de concentration de la substance dissoute, sur les deux surfaces (C1 - C2),
- au temps t.

INVERSEMENT PROPORTIONNELLE

à l'épaisseur d de la couche du solvant que la substance doit traverser

pour atteindre son équilibre dans le liquide.

On peut exprimer l'équation (1) sous la forme (2) :

$$\frac{Q}{t} = K S \frac{(C_1 - C_2)}{d}$$

Le facteur $\frac{Q}{t}$ représente le flux, c'est-à-dire la quantité dissoute pendant le temps t. On l'exprime dans le système C.G.S., K ayant alors la dimension $\text{cm}^3 \cdot \text{sec}^{-1}$.

Dès 1861, GRAHAM avait observé que les constantes de diffusion des différents gaz étaient inversement proportionnelles à la racine carrée de leurs poids moléculaires. C'est ainsi que :

$$\frac{K_{\text{CO}_2}}{K_{\text{O}_2}} = \sqrt{\frac{32}{44}} = 0,853.$$

2) Utilisation du facteur pression : le coefficient de diffusion de KROGH et BOHR.

Dans le cas de la diffusion d'un gaz, on peut, au lieu de la concentration C, employer la pression p car :

$$C = \alpha p$$

α étant le coefficient de solubilité du gaz. Ceci résulte directement de l'utilisation de la loi de HENRY : la quantité d'un gaz faiblement soluble dans un liquide entrant en solution dans celui-ci est, pour une température donnée, pratiquement proportionnelle à la pression partielle p du gaz siégeant au-dessus du liquide.

L'équation (1) devient alors :

$$Q = K.S.\alpha . \frac{(p_1 - p_2)}{d} . t \quad (3)$$

KROGH rapporte la constante de diffusion, non pas à l'unité de concentration mais à l'unité de pression. Il aboutit ainsi à l'équation de diffusion suivante :

$$Q = k . S . \frac{(p_1 - p_2)}{d} . t \quad (4)$$

Les deux facteurs K et k étant reliés par la relation :

$$K \propto k,$$

k s'exprime en cm^3 par minute et dans le système C.G.S. il vaut mieux écrire :

$$k = K \cdot \alpha \cdot 60 \cdot 10^4,$$

le coefficient α étant variable suivant le gaz.

C'est ainsi qu'à 37° (DITTMER et GREBE, 1958) dans de l'eau :

$$\alpha_{\text{O}_2} = 0,0239$$

$$\alpha_{\text{CO}_2} = 0,567.$$

On peut donc écrire, en ce qui concerne l'oxygène et le gaz carbonique :

$$\frac{k_{\text{CO}_2}}{k_{\text{O}_2}} = \frac{\alpha_{\text{CO}_2}}{\alpha_{\text{O}_2}} \cdot \frac{K_{\text{CO}_2}}{K_{\text{O}_2}} \quad \text{soit}$$

$$\frac{k_{\text{CO}_2}}{k_{\text{O}_2}} = \frac{0,567}{0,0239} \sqrt{\frac{32}{44}} = 20,24.$$

Ainsi, par ces deux données :

$$\frac{K_{\text{CO}_2}}{K_{\text{O}_2}} = 0,853 \quad \text{et} \quad \frac{k_{\text{CO}_2}}{k_{\text{O}_2}} = 20,24,$$

s'objectivent les différences entre les constantes de diffusion et le coefficient de diffusion de KROGH.

Cependant, l'application de cette loi de diffusion physique à l'exploration fonctionnelle pulmonaire présente des difficultés insurmontables, en particulier en ce qui concerne l'estimation de la surface active de diffusion.

BOHR et KROGH ont, de ce fait, inclus ces grandeurs indéterminables dans une grandeur D ou COEFFICIENT DE DIFFUSION DU POUMON.

Ce facteur comprend :

- des caractéristiques physiologiques de la membrane

- . surface active totale du poumon prenant part à l'échange des gaz,
- . épaisseur moyenne de la membrane.
- des caractéristiques physiques du gaz témoin,
 - . coefficient de solubilité de BUNSEN concernant l'absorption du gaz par les liquides en jeu,
 - . coefficient de diffusibilité de GRAHAM.

L'équation de diffusion se simplifie et devient pour l'oxygène :

$$Q = D_{O_2} (P_{A_{O_2}} - P_{C_{O_2}}) t \quad (5).$$

3) La capacité de diffusion

Il est apparu plus logique, aussi bien en physiologie qu'en pathologie, de parler de CAPACITE DE DIFFUSION, qui dans le cas de l'oxygène s'écrit :

$$D_{O_2} = \frac{\frac{Q}{t}}{P_{A_{O_2}} - P_{C_{O_2}}} \quad (6)$$

Or $\frac{Q}{t}$ représente le flux d'oxygène, soit $\dot{V}_{O_2}$ et :

$$D_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{P_{A_{O_2}} - P_{C_{O_2}}} \quad (7).$$

C'est donc, selon KROGH, la quantité d'oxygène STPD qui passe de l'alvéole dans le sang en une minute pour une différence de tension de 1 mm de mercure.

Cette valeur de D_{O_2} ne s'applique qu'à un poumon idéal, constitué d'une seule alvéole, d'une seule membrane et d'un seul capillaire.

En réalité, cette capacité de diffusion apparaît comme la valeur moyenne d'une infinité de D_{O_2} parcellaires.

B.- APPLICATION DE CES BASES PHYSIQUES A LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION PULMONAIRE

Pour gagner le sang capillaire pulmonaire, un double mécanisme va commander le passage des gaz.

En premier lieu, un processus physique consistant en une diffusion du gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire.

En deuxième lieu, un processus chimique permettant la combinaison du gaz avec l'Hémoglobine des Erythrocytes.

Quel que soit le gaz utilisé (oxygène ou oxyde de carbone), le chemin suivi est le même.

Il semble donc inutile de décrire simultanément le processus de diffusion de l'O₂ et du CO et ceci d'autant plus que la connaissance actuelle de la diffusion pulmonaire de l'O₂ a été obtenue essentiellement par l'étude de la diffusion du CO.

Nous avons pu écrire précédemment que la capacité de diffusion pulmonaire DL pour l'O₂ et le CO était :

$$DL = \frac{V}{t (PA - PR)}$$

où V était la quantité d'O₂ ou de CO (en ml STPD) qui diffuse en un temps t par le jeu des tensions partielles PA régnant dans les alvéoles et PR dans les érythrocytes.

Puisque $\frac{V}{t}$ répond à $\dot{V}$, on peut écrire que l'absorption par minute d'O₂ est :

$$DL = \frac{\dot{V}}{PA - PR} \quad (8)$$

Mais puisque les molécules du gaz utilisé doivent, pour diffuser, vaincre une résistance, celle-ci représente l'inverse de la capacité de diffusion :

$$\frac{1}{DL} = \frac{PA - PR}{V} \quad (9)$$

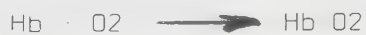
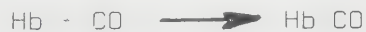
Nous n'envisageons alors que la résistance globale qu'offre l'ensemble membranaire et érythrocytaire à la pénétration des gaz, comme si toutes ces barrières ne constituaient qu'un tissu unique.

Il a semblé logique de rechercher l'importance relative qu'ont les divers éléments anatomiques dans la composition de la résistance globale, bien que les données actuelles soient encore insuffisantes.

Pourtant, il s'est fait une évolution depuis BOHR, 1909 et KROGH, 1915 qui pensaient que la totalité des résistances que les molécules d'O₂ et de CO doivent vaincre était localisée dans la membrane alvéolo-capillaire.

ROUGHTON, puis FORSTER, modifièrent cette conception et, actuellement, on pense qu'aussi bien pour l'O₂ que pour le CO une partie importante des résistances est à l'intérieur des érythrocytes.

En effet, malgré la grande affinité entre les deux gaz (CO et O₂) et l'hémoglobine, les réactions :



ne sont pas instantanées et la liaison relativement lente avec l'Hémoglobine provoque un fort freinage de l'absorption du CO et de l'O₂ par les globules rouges.

On doit donc écrire :

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta \cdot VC} \quad (10)$$

où DM mesure la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire et elle seule, θ étant la quantité de gaz en ml STPD qui est absorbée par mn dans un ml de sang sous un gradient de pression de 1 mm de mercure, VC étant le volume de sang en ml contenu dans le capillaire.

FORSTER et ROUGHTON (1957) aboutissent à cette relation d'une façon plus rigoureuse, en faisant intervenir un calcul infinitésimal le long du capillaire étalon.

Il nous faut donc envisager :

1) La composante membranaire $\frac{1}{DM}$

ROUGHTON et FORSTER (1957) trouvèrent par la méthode "single breath" $56,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ mm Hg}^{-1}$ pour DM_{CO} , chez des personnes normales, en position de repos. Cette méthode est appliquée en apnée, après inspiration profonde.

Par la méthode "steady state", utilisée pendant une respiration normale, ces mêmes auteurs obtiennent $46,2 \text{ ml min}^{-1} \text{ mm Hg}^{-1}$.

La différence s'explique par la position d'expansion pulmonaire. En effet, HAMER (1963) a démontré que DM_{CO} diminue si le volume pulmonaire diminue.

La membrane alvéolo-capillaire ne paraît participer que pour moitié à la résistance globale de diffusion. En effet, DM_{CO} , aussi bien en "steady state" qu'en "single breath" est égal au double de DL_{CO} .

En ce qui concerne l'O₂, c'est par extrapolation, en tenant compte des lois de GRAHAM et de HENRY, qu'on peut le calculer.

$$DM_{O_2} = \frac{0,0239}{0,0185} \sqrt{\frac{28}{32}} DM_{CO}$$

$$DM_{O_2} \approx 1,21 \cdot DM_{CO}$$

FORSTER conclue que la membrane alvéolo-capillaire forme pour l'O₂ la moitié de la résistance, alors que STAUB (1963) l'estime à 30 % pendant le repos, à 44 % pendant le travail.

2) La composante intra-capillaire $\frac{1}{\theta \cdot VC}$

STAUB, en 1961, a montré l'influence de la saturation en O₂ sur θ_{O_2} : si

pour une saturation de 0 à 75 %, θ_{O_2} reste constant et égal à 2,8, en revanche si la saturation est supérieure, θ_{O_2} diminue progressivement pour n'être plus qu'à une valeur de 1,4 à 94 %, 0,7 à 97%.

Cette variation de θ_{O_2} , en fonction de la saturation en oxygène, amène une variation de DL_{O_2} au long des capillaires pulmonaires. En effet, θ_{O_2} est maximal au début des capillaires pulmonaires et diminue au fur et à mesure lors de l'artérialisation du sang veineux pulmonaire.

C'est ainsi que STAUB a calculé que, pour un DM et un VC constants, chez un individu au repos, respirant de l'air, DL_{O_2} est deux fois plus élevé au début qu'à la fin des capillaires pulmonaires. On voit ainsi apparaître deux conséquences.

La première, c'est que la méthode d'intégration originale de BOHR (1909) et ses développements ultérieurs (RILEY) qui supposent un DL_{O_2} constant sur toute la longueur du capillaire pulmonaire ne sont pas rigoureusement exactes.

La seconde conséquence concerne la méthode de LILIENTHAL (1946) qui fait respirer son sujet à deux régimes différents d'oxygène (air et anoxie) et amène ainsi une variation de DL_{O_2} . En effet, LORNER (1958) a démontré que DL_{O_2} est plus élevé pendant l'hypoxie que pendant la respiration en air libre.

En ce qui concerne l'oxyde de carbone, le θ_{CO} est calculé en fonction des données de ROUGHTON et FORSTER (1957). On admet que θ_{CO} diminue quand la tension de l'oxygène dans les globules rouges augmente.

ROUGHTON, FORSTER et CANDLER ont montré, ENGLERT a vérifié que pour une PO_2 capillaire moyenne en mm de mercure s'élevant de 120 mm Hg, on enregistre une chute de la DCO de 50 % environ (de $47 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ à $21 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ pour un des sujets cités par ENGLERT). ROUGHTON attribue à cette influence la variation de la cinétique de la réaction $Hb + CO \rightarrow Hb CO$ et établit la relation :

$$\frac{1}{\theta_{CO}} = a + 0,0057 P_{O_2}$$

où a est une constante dépendant de la perméabilité. Cette perméabilité étant le rapport de la constante de diffusion divisée par la distance de diffusion. Actuellement, on pense que cette perméabilité est totale pour l'oxygène et a est alors égal à 0,33 (HAMER, 1962).

ROUGHTON en 1945 a utilisé cette influence de la tension d'oxygène intra-capillaire sur θ_{CO} et DL_{CO} pour mesurer la composante membranaire DM_{CO} et le volume sanguin capillaire VC.

Enfin, la valeur de θ est influencée par la quantité d'hémoglobine par ml de sang. Les valeurs de θ sont données pour une teneur en hémoglobine de 14,939 /100 ml de sang. Si la valeur s'écarte de ce chiffre, on a alors :

$$\theta' = k \theta$$

Cette valeur en hémoglobine est déterminée généralement sur du sang artériel ou veineux, ce qui apporte une imprécision dans la mesure du volume du sang capillaire pulmonaire. En effet, le taux de l'Hématocrite dans le petit capillaire est 5 à 25 % plus bas que dans les grands capillaires périphériques.

On doit donc admettre qu'il existe une sous-estimation de 10 à 20 % de VC.

Les différentes méthodes ont donné des valeurs de VC entre 58,9 ml (ROUGHTON et FORSTER ss DCO) et 97,3 ml (MC NEILL, RAWKIN et FORSTER He CO S.B.).

Cette valeur de VC peut s'exprimer différemment en utilisant $\dot{Q}C$ qui correspond à la quantité de sang qui, par unité de temps, traverse les capillaires pulmonaires en ml/sec.

tC temps de contact.

ROUGHTON (1945) aboutit à l'équation :

$$VC = \dot{Q}C \cdot tC$$

Ainsi l'équation (10) devient :

$$\frac{1}{DL_{O_2}} = \frac{1}{DM_{O_2}} + \frac{1}{\theta_{O_2} \cdot k \cdot \dot{Q}_C \cdot t_C} \quad (11)$$

en tenant compte des variations éventuelles des valeurs de l'hémoglobine, du débit sanguin et du temps de contact.

C'est avec ces données que STAUB en 1963 a calculé DL_{O_2} , les valeurs s'échelonnant de 33,1 à 62,8 $ml \min^{-1} mmHg^{-1}$, chez des sujets normaux, en période de repos d'une part, d'effort d'autre part.

Ce résultat est fondé sur les données de JOHNSON (1960) obtenues chez l'homme par "single breath method" à l'oxyde de carbone.

En s'appuyant sur les chiffres obtenus par ROUGHTON et FORSTER en 1945 et 1957, par "steady state method" à l'oxyde de carbone, BILLIET (1966) obtient les résultats suivants au repos :

$$DM_{O_2} = 47,5 \times 1,23 \times 0,80 = 46,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$$

47,5 étant la moyenne des DM_{CO} de ROUGHTON,

0,80 étant un facteur de correction fonction de la perméabilité.

En appliquant :

- les données de ROUGHTON et FORSTER qui ont trouvé un volume de sang capillaire $\dot{V}_C$ au repos de 60 ml,
- les valeurs de $\theta_{O_2} = 0,55$ (STAUB, 1963).

On arrive dans la formule (11) :

$$\frac{1}{DL_{O_2}} = \frac{1}{DM_{O_2}} + \frac{1}{\theta_{O_2} \cdot k \cdot \dot{V}_C} = \frac{1}{46,7} + \frac{1}{0,55 \cdot 1 \cdot 60}$$

k étant le facteur de correction égal à 1 chez les personnes normales à

$$\frac{1}{DL_{O_2}} = 0,0214 + 0,0305.$$

$$DL_{O_2} = 19,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$$

Il apparaît ainsi que la composante intracapillaire représente en période de repos 60 % de la résistance globale à l'absorption de l'oxygène.

Pendant l'effort au contraire cette résistance intracapillaire va être inférieure à 80 % de la résistance globale à l'absorption de l'oxygène ainsi que le prouve BILLIET (1966) en s'appuyant sur les valeurs de $\theta_{O_2} = 0,73$ (STAUB, 1963) de

$$DM_{CO} = 77 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1} \text{ (ROUGHTON, 1945) de VC = 96 ml.}$$

Il obtient :

$$\frac{1}{DL_{O_2}} = \frac{1}{75,6} + \frac{1}{0,73 \cdot 1,96} = 0,0132 + 0,0142$$

$$DL_{O_2} = 36,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}.$$

-oOo-

Chapitre II.

METHODES DE MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION PULMONAIRE

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier les différentes méthodes de mesure de la diffusion alvéolo-capillaire qui peuvent d'emblée se diviser en deux groupes :

- les méthodes de mesure de la capacité de diffusion pulmonaire utilisant l'oxygène,
- les méthodes de mesure de la capacité de diffusion pulmonaire utilisant l'oxyde de carbone.

Nous exposerons les avantages et les inconvénients de chaque méthode, avant de détailler plus longuement la technique de l'inspiration unique appliquée dans le laboratoire.

A.- METHODES A L'OXYGENE

Les données théoriques ont été exposées par LILIENTHAL, RILEY, PROEMMEL et FRANKE en 1946, la méthode pratique de mesure par RILEY, COURNAND et DONALD en 1951.

1) Le principe de la méthode

Elle est fondée sur la détermination à deux degrés d'oxygénation, de deux composants du gradient alvéolo-artériel : ($p_A, O_2 - p_a, O_2$) c'est-à-dire :

- . la composante (ou gradient) de diffusion $p_A, O_2 - p_c, O_2$ entre les alvéoles et le sang capillaire,

- . la composante (ou gradient) d'admission ou de distribution entre les capillaires et le sang artériel.

Les modifications de concentration en O₂ dans l'air inspiré vont provoquer, en raison de la forme sigmoïde de la courbe de dissociation de HbO₂, une variation en sens opposé, des gradients de diffusion et d'admission.

On peut alors calculer la p_{c,O_2} à partir des différentes valeurs de $p_{A,O_2} - p_{a,O_2}$ lors de l'inhalation de diverses concentrations d'oxygène.

2) Description de la méthode d'après LILIENTHAL & Collaborateurs

La mesure de D_{L,O_2} exige donc une suite de mesures (concentrations de O₂ et CO₂ dans l'air inspiré et expiré ; p_{O_2} et p_{CO_2} du sang artériel) à deux niveaux d'oxygénation différents. Ils sont choisis de façon à conduire à des saturations artérielles en oxygène de 95 et 82 %.

D'après les résultats obtenus, la p_{O_2} des capillaires terminaux est calculée d'après la "trial and error" ("estimation et erreur") méthode.

La valeur de la p_{O_2} des capillaires terminaux est calculée en normoxie et on applique cette valeur à l'accord $p_{(A-a, O_2)}$ pendant la normoxie et l'hypoxie.

Une fois trouvé p_{O_2} des capillaires terminaux, on calcule la p_{O_2} moyenne du sang capillaire pulmonaire en appliquant le procédé d'intégration de BOHR qui nécessite la connaissance :

- de la p_{O_2} alvéolaire moyenne,
- de la p_{O_2} du sang veineux mêlé,
- de la p_{O_2} du sang capillaire terminal,
- de la relation entre p_{O_2} et la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Cette intégration peut se faire numériquement (RILEY et CURNAND, 1951 ; COMROE, 1955) ou graphiquement (RILEY, CURNAND et DONALD, 1951 ; BRIEHL et FISHMAN, 1960).

On peut alors calculer la capacité de diffusion :

$$D_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{P_{A,O_2} - P_{c,O_2}}$$

3) Les variantes de la méthode de LILIENTHAL et RILEY sont nombreuses :

différents auteurs ayant tenté de restreindre les mesures nécessaires ou d'obtenir des renseignements plus précis.

C'est ainsi que BARTELS (1955), SCHERRER (1961 b) pratiquent des mesures aussi bien en normoxie qu'en hypo et en hyperoxie.

BARTELS en faisant inspirer 35 à 40 % d'oxygène admet que le gradient A - a n'est causé que par l'admission veineuse, ce qui permet de calculer immédiatement le shunt physiologique. Et l'on pourra ensuite, par les modifications alvéolo-artérielles de pO₂ en normoxie et en hypoxie, déduire DL_{O₂}.

SCHERRER utilise un degré d'oxygénation supérieur (75 %) et pratique un calcul sur les variations du sang veineux mélangé en fonction du degré d'oxygénation.

4) Les résultats, quelles que soient les méthodes, amènent des résultats voisins :

DL_{O₂} au repos 20 à 30 ml/min/mmHg.

5) Les critiques de la méthode de mesure à l'O₂

Si l'intérêt de la méthode à l'oxygène est de s'adresser au gaz même de la respiration, il existe en revanche de réelles difficultés.

- Les unes sont d'ordre théorique :

LILIENTHAL et RILEY, ainsi que BARTELS, supposent la constance du mélange veineux, à des niveaux d'oxygénation différents.

SCHERRER tient cet axiome pour incorrect et a montré, à la suite de FORSTER (1957) l'insuffisance de la valeur de DL_{O₂} pour des irrégularités considérables des rapports ventilation/perfusion.

- En outre, nous avons déjà indiqué (STAUB, 1962) les variations de la résistance intra-capillaire et son augmentation pour une saturation plus complète. Ainsi DL_{O2} mesuré en normoxie, apparaît comme la moitié de DL_{O2} mesurée en hypoxie. Les autres difficultés sont d'ordre pratique :

Une ponction artérielle est indispensable et l'obligation de travailler à deux niveaux d'oxygénation différents rend l'examen long, donc difficile à répéter chez un même malade.

B.- METHODE AU MONO-OXYDE DE

BOHR (1909 a) le premier constate que l'absorption de l'oxyde de carbone est principalement déterminée par la capacité de diffusion. KROGH (1915) utilise la diffusion de l'oxyde de carbone : gaz dont la pression partielle dans le sang circulant est pratiquement nulle, pour déterminer indirectement la capacité de diffusion du poumon.

Enfin, l'oxyde de carbone offrait les mêmes avantages que l'oxygène, à savoir une solubilité dans les liquides tissulaires et, d'autre part, une grande affinité pour l'hémoglobine. Cette dernière étant d'ailleurs estimée à 220 fois celle de l'oxygène.

Il existe trois méthodes pour déterminer la capacité de diffusion :

- la méthode en régime stable ou "steady state",
- la méthode de la respiration de retour ou "rebreathing",
- la méthode de l'inspiration unique ou "single breath".

1) La "steady state" méthode

C'est la première méthode utilisée par BOHR pour la mesure de la capacité de diffusion chez l'homme.

Le principe en est simple : DL_{CO} est toujours égal à l'absorption de CO par minute, déterminé par la tension moyenne CO dans les alvéoles.

Pour effectuer la mesure, on fait respirer au sujet pendant six minutes de l'air auquel on a ajouté une faible concentration de CO (environ 0,1 %). Après quelques minutes, la concentration alvéolaire moyenne en oxyde de carbone atteint une valeur constante : le "steady state" est atteint. Cet état d'équilibre est obtenu en moins de deux minutes chez l'individu sain.

Il suffit alors de mesurer la concentration expiratoire de CO ($F_{E,CO}$), la concentration inspiratoire de CO ($F_{I,CO}$), la ventilation minute ($\dot{V}_t$), et l'on a :

$$D_{L,CO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{A,CO}}$$

$$P_{A,CO} = F_{A,CO} (B - 47)$$

$$\dot{V}_{CO} = \dot{V}_t (F_{I,CO} - F_{E,CO})$$

Seul reste à déterminer $F_{A,CO}$.

BOHR admettait que l'espace mort V_D était normal et que connaissant $F_{I,CO}$, $F_{E,CO}$ et le volume expiré (VE), on peut écrire :

$$V_E \times F_{E,CO} = (V_D \times F_{I,CO}) + \left[(V_E - V_D) F_{A,CO} \right]$$

et l'on pourrait ainsi calculer la concentration alvéolaire moyenne en oxyde de carbone.

FILLEY, MAC INTOSH et WRIGHT (1954) mesurent simultanément l'espace mort physiologique en mesurant la concentration du CO₂ dans l'air expiré (F_{E,CO_2}) et dans l'air alvéolaire (F_{A,CO_2}).

On peut écrire (équation de BOHR) :

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_{A,CO_2} - F_{E,CO_2}}{F_{A,CO_2}}$$

et pour le CO :

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_{A,CO} - F_{E,CO}}{F_{A,CO} - F_{I,CO}}$$

En admettant que $\frac{V_D}{V_E}$ soit le même pour le CO et pour le CO₂, on peut résoudre l'équation et on aboutit à :

$$F_{A,CO} = F_{I,CO} - \frac{F_{A,CO_2}}{F_{E,CO_2}} (F_{I,CO} - F_{E,CO})$$

L'inconvénient de cette façon de procéder réside dans la nécessité d'une ponction artérielle pour mesurer P_{CO_2} du sang artériel.

BATES, BOUCOT et DORMER (1955) ont proposé de recueillir la dernière partie du volume expiratoire qui est représentative de l'air alvéolaire moyen. L'avantage de cette technique est de pouvoir être répétée.

Mais que $P_{A,CO}$ soit mesurée par l'une ou l'autre de ces techniques, il apparaît que la "steady state" méthode amène très vite une augmentation de la carboxy-hémoglobine, souvent même avant que des mesures réitérées ou des épreuves de travail aient eu lieu. Il faut donc tenir compte de cette contre pression de CO plasmatique ou Back-pressure. FILLEY & Coll., par cette méthode, obtient au repos chez l'homme sain une valeur de 16,9 ml/min/mmHg. D'autres auteurs ont obtenu des résultats plus larges, allant de 15 à 25 ml/min/mmHg.

La difficulté principale de cette méthode résulte dans l'assimilation de l'espace mort physiologique pour le CO₂ (qui est réglé par les rapports ventilation/perfusion) et pour le CO (qui, lui, dépend des rapports ventilation/perfusion) ainsi que l'on montré KREUKNIET et VISSER (1962) qui considèrent que cette mé-

méthode est fausse, dès que les patients présentent des troubles de diffusion étendus.

2) Méthode de la respiration de retour (Rebreathing)

Le sujet respire en circuit fermé dans un sac d'une contenance égale à la capacité vitale et où la concentration en CO est faible. La fréquence respiratoire est de 25 à la minute. La durée de la méthode de 30 minutes.

On note le taux de disparition du CO dans le sac d'une manière répétée (10", 20", 30", ...) ou continue.

Et de cette diminution, on tire $D_{L,CO}$, suivant la formule (KROGH et KROGH, 1910) :

$$D_{L,CO} = \frac{V_A}{(B - 47) t} \text{ nat} \frac{F_{A,CO,o}}{F_{A,CO,t}}$$

Où :

V_A = volume alvéolaire en ml STPD,

$B - 47$ = pression barométrique - tension de la vapeur d'eau à 37°,

t = durée de l'expérience,

nat = base des logarithmes naturels.

Les valeurs trouvées s'échelonnent entre 20 et 35 ml/min/mmHg. La méthode n'est évidemment pas valable pour les mesures de diffusion pendant l'effort.

L'avantage de la méthode s'applique à ceux qui ont une très petite capacité vitale, ou qui ne peuvent pas soutenir l'apnée.

Le désavantage essentiel est la difficulté de garder une respiration rapide et profonde. Des malades présentant une obstruction des voies respiratoires peuvent seulement atteindre une fréquence suffisante au détriment d'une dimi-

nution de ce volume respiratoire.

3) Méthode de l'inspiration unique

C'est une méthode développée depuis plus de 50 ans (KROGH, 1915). Elle est relativement rapide. Nous l'étudierons plus particulièrement, étant donné que nous l'utilisons dans le laboratoire.

Le principe en est le suivant.

Lorsqu'on inspire, en une seule inspiration profonde, de l'oxyde de carbone dilué et qu'à la fin de cette inspiration, on pratique une apnée de quelques secondes, la quantité d'oxyde de carbone qui, pendant cette apnée, est passée des alvéoles au sang capillaire, peut donner la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire.

D'après KROGH et KROGH, la capacité de diffusion pendant l'apnée peut être calculée par la formule suivante :

$$D_{L,CO} = \frac{V_A \cdot 60}{(B - 47) \cdot t} \cdot \text{nat} \left[\frac{F_{A,CO,i}}{F_{A,CO,ft}} \right]$$

où $D_{L,CO}$ est la capacité de diffusion pulmonaire en ml STPD/min/mmHg.

V_A : volume total de gaz en ml STPD qui se trouve pendant l'apnée dans les poumons.

$B - 47$: pression barométrique diminuée de la tension de vapeur à 37°.

t : durée de l'apnée en sec.

$F_{A,CO,i}$: concentration alvéolaire en oxyde de carbone au début de l'apnée.

$F_{A,CO,ft}$: concentration alvéolaire en oxyde de carbone au temps t , fin de l'apnée.

Nous venons d'écrire que le degré de diminution de l'oxyde de carbone alvéolaire était égal au degré de diffusion de l'oxyde de carbone de carbone

dans le volume capillaire sanguin. Ainsi la pression partielle plasmatique de CO était nulle au temps 0, $F_{A,CO}$ décroît de façon exponentielle avec le temps.

L'application de cette formule implique plusieurs conditions.

La première suppose que l'absorption de l'oxyde de carbone se produit exclusivement par la diffusion. En fait, cette absorption est également déterminée par la combinaison chimique avec hémoglobine.

Ce reproche est valable pour toutes les méthodes à l'oxyde de carbone.

En effet, si chez un sujet il existe un taux important d'HbCO dans le sang, par exemple chez un fumeur, le processus de diffusion de l'oxyde de carbone à travers la membrane sera gêné du fait de l'existence d'une certaine pression de CO plomatique, en équilibre avec la carboxyhémoglobine.

Cette pression peut être calculée par l'équation de HALDANE.

$$\frac{210 \times P_{a,CO}}{P_{a,O_2}} = \frac{[CO \text{ Hb}]}{[O_2 \text{ Hb}]}$$

Sa connaissance sera importante chez le fumeur puisque son sang contient de 8 à 10 % d'oxyde de carbone, ce qui amène une erreur sur DL_{CO} d'environ 8 %. Cette erreur est minimisée par l'utilisation d'un mélange gazeux à 0,3 % de CO.

La deuxième condition implique la détermination de F_{Acoi} .

KROGH fait expirer immédiatement après l'inspiration environ la moitié de la capacité vitale dont la dernière partie est analysée pour la détermination de F_{Acoi} .

FORSTER & Collaborateurs (1954) ont proposé d'ajouter de l'Hélium au mélange inspiré. Ce gaz, non diffusible, servira de traceur et ainsi est éliminé le besoin d'un échantillonnage alvéolaire initial.

$F_{A,CO,i}$ est calculée alors à partir des concentrations d'Hélium dans les volumes inspirés et expirés.

$$F_{A,CO,i} = F_{I,CO} \cdot \frac{F_{E,He}}{F_{I,He}}$$

où $F_{I,CO}$ est la concentration de CO dans le mélange inspiré,

$F_{E,He}$ est la concentration d'hélium dans le mélange expiré,

$F_{I,He}$ est la concentration d'hélium dans le mélange inspiré.

Cette méthode de FORSTER est généralement adoptée pour la détermination de $F_{A,CO,i}$ depuis 1954.

L'exécution pratique se réalise de la manière suivante :

Le sujet expire d'abord complètement puis fait une inspiration maximale d'un mélange gazeux contenant

0,2 à 0,4 %	de CO,
10 %	de He,
20,9 %	de O ₂ ,
68,7 %	de N ₂ .

A la fin de l'inspiration, le sujet doit maintenir une apnée de dix secondes, puis expirer rapidement.

Le gaz rejeté, hormis les 700 premiers cc, est recueilli dans un sac de caoutchouc étanche et analysé quant à l'hélium et au CO.

Les concentrations d'hélium et d'oxyde de carbone inspiré ont été mesurées au préalable.

Nous obtenons donc dans un premier temps :

$$F_{I,He} \text{ et } F_{I,CO} \text{ puis } F_{E,He} \text{ et } F_{A,CO,f}$$

A partir de ces éléments, nous pouvons calculer $F_{A,CO,i}$ en utilisant la formule

ci-dessus exprimée (méthode de FORSTER).

Le volume total de gaz VA correspond à la somme du volume inspiré et du volume résiduel. Ce volume résiduel est mesuré à part.

Enfin, c'est au moyen d'un analyseur à infra rouge que le CO est analysé, quant à l'hélium, on utilise un analyseur rapide basé sur la thermoconductivité du gaz.

Les résultats :

La technique de l'inspiration unique donne au repos des valeurs variant suivant les auteurs entre 20 et 40 ml/min/mmHg.

Il apparaît que ces résultats sont supérieurs au repos à ceux donnés par la "steady state" méthode ainsi que l'ont montré MARKS (1947), MARSHALL (1958) et CADIGAN (1961).

D'après MARSHALL (1958), cette différence tient essentiellement dans le volume pulmonaire au moment de la diffusion en "single breath", le volume correspond à peu près à la capacité totale alors que pendant la "steady state", il avoisine la capacité résiduelle fonctionnelle.

Nous découvrirons en effet combien le volume inspiré peut influencer la valeur de la capacité de diffusion.

BILLIET, en outre, a objectivé sur une série de volontaires normaux familiarisés avec la méthode des différences tenant à la durée de l'inspiration.

C'est ainsi que cet auteur a établi que la durée de l'inspiration devait être au plus de 2,5 secondes et que le ralentissement volontaire de l'inspiration abaisse de 5 % environ par seconde supplémentaire la valeur de la capacité de diffusion.

Un autre problème technique est objectivé par l'influence du temps d'apnée. En effet, ce test est impossible à effectuer chez des personnes ne pouvant, pour une raison ou pour une autre, maintenir une apnée d'une dizaine de secondes.

JACQUEMIN apporte la notion d'une variation faible, de plus ou moins 1,6 %, pour une variation du temps d'apnée entre 9 et 11 secondes.

BILLIET a remarqué que le remplacement de l'apnée par une expiration lente d'un volume de 5 % du volume pulmonaire total fait augmenter DL,CO de 7 % environ.

La position du sujet lors de la mesure de la capacité de diffusion est également un élément modificateur. Il est bien établi que DL,CO couché est supérieur à DL,CO assis, lui-même plus grand que DL,CO debout.

Le facteur de cette variation ne semble pas être cardiaque (malgré l'augmentation de 6 % du débit cardiaque en position couché), mais bien en relation avec les variations du volume résiduel. En effet, ce volume chez le sujet couché est de 20 % supérieur à celui du sujet debout. Il importe donc avant tout de mesurer DL,CO dans la même position que VR.

Cette méthode présente un avantage essentiel : c'est d'être un examen simple, sans prise de sang. C'est en outre un examen relativement rapide, de sorte que des mesures peuvent être répétées.

Mais le premier désavantage de cette méthode apparaît être la mesure en apnée. Cet état n'est d'abord pas physiologique. En outre, cette manoeuvre respiratoire demande une parfaite compréhension et une étroite collaboration du patient.

Enfin, et c'est là une des principales critiques exprimées par FORSTER, FOWLER et BATES (1954), cette méthode n'est que peu ou pas influencée par une ventilation régulière ou par des irrégularités du rapport ventilation/perfusion. Cette étude est théorique, mais elle a amené à se poser le problème de la représentativité de l'échantillon alvéolaire.

Les études de JOHNSON et FORSTER (1962) ont établi que même chez des patients emphysémateux, toutes les fractions de l'air alvéolaire expiré donnent à peu près les mêmes résultats pour DL,CO. Les critiques concernant la variation des résultats en fonction de la durée de l'apnée, exprimées par les mêmes auteurs, n'ont pas été retrouvées par SPICER, JOHNSON et FORSTER (1962).

APTHORP et MARSHALL (1961), GAENSLER et CADIGAN apportent une critique sérieuse

en remarquant que la DL,CO "single breath" chez des emphysémateux est considérablement et anormalement haute en comparaison avec la DL,CO "steady state". En fait ce reproche est tempéré par le fait que les valeurs trouvées sont en harmonie avec celles obtenues par la méthode de respiration de retour, peu influencée par les troubles de diffusion.

Cette critique s'applique croyons-nous essentiellement au chiffre de DL,CO absolu et non rapport à DL,CO .

VA

En effet, il semble logique, et surtout chez des sujets présentant une distension pulmonaire, donc un volume alvéolaire (somme des volumes inspirés et résiduels) particulièrement élevé, de rapporter la capacité de diffusion par litre de volume alvéolaire.

Nous aurons l'occasion de reprendre ce problème au cours de l'étude de la DL,CO dans les broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

La reproductibilité des résultats :

Nous avons noté dans le laboratoire où la mesure de la capacité de diffusion est effectuée par une seule personne, des variations lors de mesures répétées, n'excédant pas 10 % (entre 5 et 10 %). Ces chiffres rejoignent l'opinion de nombreux auteurs (DALY : 4,3 %, CADIGAN : 8,9 %, OGILVIE : 7,4 %, BILLIET : 5,4 %).

Les conditions les plus favorables pour une meilleure fidélité des résultats ont été envisagées par KAMAGAMI et par BILLIET. C'est ainsi que KAMAGAMI détermine trois fois chez douze sujets la mesure de la capacité de diffusion (He CO SB) avec un repos de cinq minutes entre chaque mesure. Il apparaît que les valeurs moyennes de la troisième mesure sont sensiblement plus basses que celles des deux précédentes. BUCCI, sur 30 sujets normaux, effectue trois mesures de capacité de diffusion à 10 minutes d'intervalle. L'auteur objective que la première mesure est en moyenne 3,3 % plus élevée que la deuxième et 3 % plus élevée que la troisième.

BILLIET montre, sur 5 mesures pratiquées sur 6 sujets à 10 minutes d'intervalle,

que les valeurs baissent de la première à la dernière mesure. Cet auteur envisage la possibilité d'une augmentation de la carboxyhémoglobinémie. Mais malgré les corrections apportées, il existe toujours une décroissance significative.

Le problème de la durée de repos précédant la mesure a alors été posé. En effet, si l'augmentation de la capacité de diffusion, mesurée par "single breath", lors d'un effort, est un fait connu et probablement en rapport avec l'ouverture du réseau capillaire, par contre le temps nécessaire pour retrouver les chiffres de repos est différemment chiffré selon les auteurs.

Pour OGILVIE, trois minutes suffisent mais ses résultats ne porte que sur deux sujets. Pour BILLIET, au contraire, trente minutes de repos sont nécessaires pour amener une bonne reproductibilité des résultats de $D_{L,CO}$.

Cette fidélité des résultats a pu être retrouvée à deux semaines de distance. C'est ainsi que BILLIET, sur 12 sujets (6 sains et 6 présentant une bronchite chronique) montre que, sans repos préalable et sans correction sur la carboxyhémoglobinémie, les valeurs de $D_{L,CO}$ sont de 30,73 et de 30,24 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$.

CHAPITRE III.

```

+ + + + +
+
+   LA CAPACITE DE DIFFUSION PULMONAIRE CHEZ LES SUJETS NORMAUX,
+
+   EVALUEE PAR LA METHODE D'INSPIRATION UNIQUE EN APNEE.
+
+ + + + +

```

I.- INFLUENCE DE LA TAILLE, DU SEXE ET DE L'AGE

Différents auteurs se sont attachés à retrouver une corrélation entre la capacité de diffusion pulmonaire et les données biométriques, le sexe et l'âge.

Il nous est apparu logique, à la lecture des différents travaux d'OGILVIE (1957), MC GRATH (1961), KANAGAMI (1961), LEWIS (1958), BUCCI (1961), BURROWS (1961) et BILLIET (1966), de résumer en un tableau les valeurs comparées de ces divers auteurs concernant la valeur de DL,CO et ses relations éventuelles avec l'âge (A exprimé en années), la taille (T exprimée en mètre) et la surface corporelle (S.C. exprimée en m²).

Il apparaît à la lecture de ce tableau que trois éléments prêtent à discussion.

En premier lieu, les valeurs théoriques retenues de la capacité de diffusion présentent des variations de 20 à 30 %.

En deuxième lieu, les problèmes posés par le sexe et l'âge alors que OGILVIE ne trouve aucune variation, MC GRATH bien que son étude ne porte que sur des hommes, puis BURROWS qui apporte le plus grand nombre de cas étudiés, enfin BILLIET montrent qu'à âge égal la capacité de diffusion de l'homme se situe 20 % plus haut que celle de la femme et que, dans un même sexe, un individu de 20 ans a une capacité de diffusion 20 % plus élevée qu'à 50 ans.

AUTEURS	NOMBRE DE SUJETS	FORMULE DE REGRESSION	HOMMES		FEMMES	
			20 ANS	50 ANS	20 ANS	50 ANS
OGILVIE 1957	28	18,85 SC - 6,8	26,6	26,6	26,6	26,6
LEWIS 1958	19	(VC - 20,6)/1,59 (VC = 68,5 G - 51	26,9		26,9	
Mc GRATH et THOMSON 1959	39	24,246 SC - 0,289 A -- 3,405	33,7	25,1		
BUCCI 1961	59	Antilog (0,362 SC + 0,806)	28,0		28,0	
BURROWS 1961	135	hommes : 15,5 SC - 0,238 A + 6,8 femmes : 15,5 SC - 0,117 A + 0,5	29,5	22,3	25,6	22,1
KANAGAMI 1961	39	(24,85 - 0,225 A) S.C.	36,0	24,1	36,0	24,1
BILLIET 1963	98	hommes : 58,86 T - 0,241 A - 56,94 femmes : 21,23 T - 0,156 A - 2,66	36,6	29,4	29,6	24,9

Le troisième élément portant à discussion ressort des moyennes données par les auteurs et ayant conduit ceux-ci à énoncer une formule de régression permettant le calcul de la capacité de diffusion théorique.

Il semble donc difficile de faire un choix valable entre les formules de régression données.

L'étude comparative faite par BILLIET est remarquable. Nous lui emprunterons ses conclusions.

° °
°

Dans notre laboratoire : 45 sujets que nous présentons comme, en principe, normaux, malgré parfois la présence de S.F. à type de dyspnée ou d'un empoussiérage chronique, mais sans lésions radiologiques visibles.

Ces 45 sujets cependant présentaient un examen clinique, radiologique et spiromographique strictement normal.

Nous avons relevé sur ces 45 sujets répartis en deux groupes :

- 19 de plus de 40 ans, avec 17 hommes et 2 femmes,
- 26 de moins de 40 ans, avec 22 hommes et 4 femmes.

La moyenne de l'ensemble du groupe s'établit à 30,05 ml/min/mmHg.

La valeur la plus basse est de 18 ml/min/mmHg pour une femme de 32 ans et d'une surface corporelle de 1,48 m².

La valeur la plus haute est de 48 ml/min/mmHg pour un homme de 25 ans de 2,05 m² de surface corporelle.

° °
°

19 SUJETS NORMAUX DE PLUS DE 40 ANS

NOM	S2	VAL. ALV.	He/Hi	DL,CO théorique	DL,CO trouvée	DL,CO/VA théorique	DL,CO/VA trouvée
PEL... H. 43 - 1,66 m2		4,46	77,4 %	23	25	5,21	5,7
GOI... H. 43		5,18	70 %	24	25,4	5,2	4,9
PRA... H. 41 - 1,68 m2		4,4	70 %	24	29	5,27	6,5
ALL... H. 45 - 1,45 m2		4,6	"	18,5	27	5,15	5,9
JAI... H. 56 - 1,8 m2		5,45	"	22,8	37	5	5,45
DUB... H. 52 - 1,75 m2		4,5	"	21	23	4,94	5,1
DAM... H. 55 - 1,77 m2		4,85	"	20,9	21,6	4,85	4,7
SEN... H. 47 - 1,54 m2		4,6	"	19,5	27,9	5,17	6,1
DUP... H. 50 - 1,83 m2		5,65	"	21,4	25,6	5	4,55
LIN... F. 55 - 1,65 m2		3,5	"	19,5	27	4,85	7,7

26 DL,CO SUJETS NORMAUX MOINS DE 40 ANS

NOM	S2	VA	He/Hi	DL,CO théorique BURROWS	DL,CO trouvée	DL,CO théorique	DL,CO/VA trouvée	DM	VC
BEL... H. 24 - 1,82 m2		4,45	65,7 %	26	40,9	5,9	92	104	69
BAR... H. 34 - 1,82 m2		5,5	65 %	25,7	32	5,37	5,8		
DEV... H. 24 - 1,82 m2		5,5	81,5 %	29,5	35	5,7	6,4		
EST... H. 24 - 1,88 m2		5,75	70,5 %	30	39,8	5,7	7	100	60
PAR... H. 33 - 1,94 m2		5,35	70 %	28,9	33	5,5	6,2		
SEN... H. 27 - 1,74 m2		4,58	73,6 %	28,2	28,4	5,7	6,2	47	71
DES... F. 20 - 1,53 m2		3,25	> 70 %	22,25	25	5,9	7,6		
MOS... F. 19 - 1,68 m2		3,5	"	24	27,6	5,94	7,9		
POR... F. 22 - 1,65 m2		3,2	"	23,3	22,3	5,8	6,9		
SCA... F. 32 - 1,48 m2		3,1	"	19,7	18	5,5	6,7		
JAC... H. 25 - 1,86 m2		6,85	"	29,6	37,8	5,75	5,5		
COL... H. 25 - 2,05 m2		6,55	"	34	48	5,75	7,3		
PIE... H. 26 - 1,87 m2		5,7	"	28,6	29	5,7	5,1		
DEM... H. 19 - 1,86 m2		4,9	"	31	26,5	5,94	5,4		
DES... H. 25 - 1,94 m2		6,1	"	30	48	5,75	7,9		

NOM	S2	VALV. ALV.	He/Hi	DL,CO théorique	DL,CO trouvée	DL,CO/VA théorique	DL,CO/VA trouvée
TCH... H. 66 - 1,63 m2		4,8	70 %	16,8	22,3	4,52	4,65
MAN... H. 64 - 1,93 m2		4,9	"	21	25,7	4,6	5,3
PAR... H. 43 - 1,7 m2		4,46	60 %	23,2	29,4	5,2	6,7
LAR... H. 66 - 2,03 m2		5	"	27,7	30,5	4,53	4,1
GAR... H. 66 - 1,78 m2		5,1	63 %	29,95	25,73	4,5	5,04
PART... H. 65 - 1,84 m2		4,1	52,4 %	18,8	21,7	4,56	4,62
TROM... H. 41 - 1,9 m2		5,02	60 %	26,5	29,1	5,27	6,64
DES... H. 52 - 1,71 m2		4,2	70 %	21,03	32,9	4,94	6,23
BAR... F. 44 - 1,39 m2		3,3	51 %	17,12	21,1	5,18	5,22
MOYENNE				21,68	27,1 α 3,18	4,897	5,51 α 16

NOM	S2	VA	He/Hi	DL,CO théorique BURROWS	DL,CO trouvée	DL,CO théorique	DL,CO/VA trouvée	DM	VC
CRE H... H. 26 - 1,76 m2	5,55	>70 %	28	41,5	5,7	7,5			
SAI... H. - 1,64 m2	3,8	"	27,2	25,3	5,86	6,6			
LOS... H. 24 - 1,76 m2	5,2	"	28	30	58	5,7			
PAR... H. 32 - 1,93 m2	5,35	"	29	33,8	5,33	5,75			
ADJ... H. 39 - 2,05 m2	5,45	"	29,45	32,3	5,4	6			
DEL... H. 34 - 1,8 m2	6,3	"	26,8	32	5,5	5			
DEY... H. 34 - 1,9 m2	5,9	"	28,2	41,9	5,5	7,1			
DEB... H. 31 - 1,55 m2	5	"	24,9	31,9	5,57	6,4			
KAR... H. 28 - 1,73 m2	5,48	"	27	35,5	5,6	6,45	63	77	
DAS... H. 19 - 1,82 m2	4,5	"	30,5	44,2	5,9	9,8	100	79	
KHE... H. 18 - 1,55 m2	4,8	"	28,1	26,1	5,4	5,9			
MOYENNE			26,61	33,1 x 3,8	5,6	6,25 x 1,23			

1) Influence de la taille

Nous n'avons pas pratiqué d'étude comparative, ce qui rend notre statistique chez les sujets normaux difficile à classer dans le cadre des grandes statistiques publiées sur la DL,CO, entre cette diffusion, la taille d'une part, la surface corporelle d'autre part.

Il apparaît à la lumière des études de variance faites par BILLIET (1966) qu'il soit plus précis d'utiliser une formule de régression, utilisant la taille et l'âge, que les formules utilisées jusqu'alors, telles celle de BUCCI où n'intervient que la surface corporelle, ou celles de MC GRATH ou BURROWS où intervient la taille mais aussi la surface corporelle.

Cependant, cet auteur apporte les conclusions suivantes :

La capacité de diffusion est plus en corrélation avec la taille qu'avec la surface corporelle, mais la différence n'en est pas significative.

L'augmentation de la capacité de diffusion en fonction de la taille se déroule suivant une droite. Cet auteur tempère son jugement en ce qui concerne la mesure de la capacité de diffusion chez la femme, où il semble que les coefficients de régression pour les surfaces corporelles et la taille soient absolument comparables.

Il apparaît cependant que dans nos 45 observations présentées les résultats soient tout à fait comparables à ceux de la littérature mondiale.

BURROWS présente la plus grosse statistique (135 cas), mais précise que nombre de ces sujets dits normaux présentent des symptômes psychogènes et cardio-respiratoires. Les auteurs eux-mêmes précisent que leurs valeurs sont plus basses que celles d'un groupe physiologique idéal.

Notre moyenne se place entre les valeurs de BURROWS et de MC GRATH, mais sensiblement en dessous des valeurs données par BILLIET ; ceci semble dû à la sévère sélection de cet auteur.

2) Influence de l'âge

Nous retrouvons également la diminution de la capacité de diffusion avec l'âge, déjà énoncée par MC GRATH et THOMSON (1959), par ENGLERT (1960 et 1964), par HAMER (1962), mais niée par OGILVIE dont les moyennes de capacité de diffusion se situent à 26,6 ml/min/mmHg, quels que soient l'âge et le sexe.

Cette différence constatée serait due, selon HAMER (1962), essentiellement à une diminution de la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire, tandis que le volume sanguin capillaire reste à peu près inchangé.

Notre nombre restreint de femmes (2 cas en-dessus de 40 ans et 4 cas en-dessous de 40 ans) ne nous permet pas d'avoir une opinion sur la baisse moins sensible en fonction de l'âge dans le sexe féminin. Ceci a pourtant été constaté aussi bien par BURROWS (1961) que par ENGLERT (1964).

3) Influence du sexe

C'est encore ce manque de cas féminins qui nous interdit de prendre position sur l'influence du sexe sur la DL,CO. Les interprétations de la littérature restent bien divergentes.

Certes, tous les auteurs s'accordent sur le point que les femmes ont en général une capacité de diffusion inférieure à celle des hommes. Ceci serait du en partie à leurs mesures pulmonaires inférieures, mais le problème qui s'est posé est de savoir si, pour la même surface corporelle et le même âge, une différence de capacité de diffusion existe entre les deux sexes.

FORSTER en 1959 ne tient pas cette différence pour évidente. BUCCI, COOK et BARRIE (1961) portant leurs travaux sur des enfants ne trouvent pas de différence. ENGLERT (1960) sur des adultes obtient le même résultat.

Pourtant certains auteurs n'expriment pas les mêmes constatations : RANKIN (1960) admet que la capacité de diffusion par m^2 de surface corporelle est chez les femmes 10 % en-dessous des valeurs masculines. BURROWS (1961) obtient les mêmes résultats.

Quoiqu'il en soit, le fait demeure que, pour un âge et un sexe donnés, il existe dans la littérature des variations de 20 à 30 % du chiffre de capacité de diffusion. C'est donc qu'il existe des facteurs techniques.

° °
°

4) Les facteurs techniques

Il convient alors de souligner que des différences de techniques utilisées par les auteurs peuvent amener des variations de la DL,CO.

En effet, il importe, ainsi que l'ont constaté de nombreux auteurs, d'obtenir une inspiration maximale précédant l'apnée dans cette "single breath" méthode, sinon on peut voir varier la capacité de diffusion d'environ 15 %. Celle-ci augmente de cet ordre de grandeur lorsque le volume alvéolaire augmente de 50 à 90 % de la capacité pulmonaire totale mesurée au spirographe. Il est à signaler d'ailleurs que cette variation de la capacité de diffusion en fonction du volume alvéolaire n'est pas admise par tous les auteurs. MC GRATH et THOMSON la signalent en 1959, puis KANAGAMI (1961) qui, comme BILLIET, insistent sur l'importance de l'inspiration profonde maximale dans la mesure de la capacité de diffusion "single breath". Par contre, FORSTER (1954), puis OGILVIE (1957) la considèrent comme pratiquement indépendante du volume pulmonaire.

Ceci pourrait expliquer, dans le cadre des valeurs données par OGILVIE et par BILLIET, les variations de 10 % qu'on y relève.

La valeur de DL,CO a été étudiée par différents auteurs, non seulement en fonction du volume pulmonaire utilisé lors de la prise inspiratoire mais

encore en fonction de l'âge et du sexe.

Des formules de régression ont été proposées :

KARVONEN, cité par LARMI (1959), trouve pour les hommes et les femmes une formule de régression :

$$DL,CO = 20,57 + 2,53 \text{ CPT} - 0,419 \text{ A}$$

où

CPT est la capacité pulmonaire totale exprimée en litre B.TPS,

A l'âge en années.

Ceci implique la variation de DL,CO en fonction de la capacité totale.

BILLIET (1966) a dégagé de cette formule une comparaison, en substituant VA à CPT :

$$VA = 0,826 \times 0,9 \times \text{CPT}$$

où

0,826 est le facteur de transformation BTPS - STPD pour une pression barométrique standard.

0,9 suppose que la capacité de diffusion soit mesurée avec un volume égal à 90 % de la CPT.

$$\text{Ainsi } DL,CO = 20,57 + 3,40 \text{ VA} - 0,419 \text{ A.}$$

Il donne, en ce qui le concerne, une formule globale de DL,CO.

$$DL,CO = 14,94 + 5,16 \text{ VA} - 0,228 \text{ A} \pm 4,06.$$

Cette formule était d'ailleurs différente pour les hommes et pour les femmes.

Il se rapproche des données de MC GRATH et THOMSON qui expriment leur formule de régression de la manière suivante :

$$DL,CO = 10,98 + 5,44 \text{ VA} - 0,292 \text{ A.}$$

Il faut noter enfin que la mesure de la capacité de diffusion utilise des analyseurs au CO et à l'He et qu'il existe sûrement des erreurs techniques. Nous n'en voulons pour preuve que l'expérience relatée par COTES (1963) qui fait analyser des mélanges gazeux contenant du CO et de l'He par 21 laboratoires d'exploration fonctionnelle pulmonaire et trouve des valeurs échelonnées

de 46 à 171 % des valeurs exactes. Cet auteur concluait que l'alinéarité des analyseurs était la plus importante des sources d'erreur et pouvait expliquer le manque d'accord entre les valeurs normales des différents auteurs.

II.- LES LIAISONS ENTRE LA CAPACITÉ DE DIFFUSION ET LE VOLUME PULMONAIRE

Le sens physiopathologique d'une diminution de la capacité de diffusion est sans aucun doute différent suivant que le trouble de diffusion est plus ou moins lié avec une diminution du volume pulmonaire ou de la capacité pulmonaire totale.

En effet, on peut constater une diminution de 50 % de la capacité de diffusion aussi bien après une pneumonectomie que chez un malade porteur d'une broncho-pneumopathie dyspnéisante chronique.

Dans le premier cas, la diminution de la capacité de diffusion apparaît comme proportionnelle à la diminution de la capacité pulmonaire et il n'existe qu'une baisse quantitative ; la diffusion continuant à se produire normalement, au prorata du poumon restant.

Dans le cas d'une bronchopneumopathie chronique obstructive au contraire, les deux poumons ont subi une perte qualitative et, en outre, du fait de la distension le volume pulmonaire est augmenté.

Ceci explique pourquoi de nombreux auteurs, dont BURROWS (1961), THOMSON (1961) ont établi pour le jugement d'une capacité de diffusion, la nécessité de tenir compte du rapport

$$\frac{DL_{CO}}{\text{volume alvéolaire}}$$

Ce volume alvéolaire devant, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, se rapprocher le plus près possible de la capacité pulmonaire totale.

En effet, tous les auteurs rapportent le fait que la capacité de diffusion augmente moins que le volume pulmonaire, ce qui a pour effet d'amener le rapport

$\frac{DL,CO}{VA}$ à être dans les états d'inspiration maximum, plus petit que dans les mesures effectuées avec un volume pulmonaire minimum. Cependant, BILLIET a retrouvé l'élément expérimental déjà noté par d'autres auteurs, à savoir la diminution du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ lors du passage d'un petit volume à un volume inspiré moyen (de l'ordre de 60 à 70 % de la capacité totale) alors que $\frac{DL,CO}{VA}$ reste sensiblement constant lors du passage d'un volume moyen à un volume voisin du maximum.

KROGH, dès 1915, note cette augmentation de DL,CO pour une augmentation du volume pulmonaire mais ses résultats (+ 30 % d'augmentation) n'ont pas été retrouvés par l'ensemble des auteurs dont les chiffres avoisinent 9 à 18 % (travaux d'OGILVIE, 1957, de MITTMAN et BURROWS, 1959, de BILLIET en 1965). Tous les auteurs cependant (hormis FORSTER, 1954) soulignent que la DL,CO "single breath" augmente de façon significative si le volume pulmonaire augmente.

Il nous faut souligner cependant que, dans de nombreuses publications étrangères, on parle du rapport $\frac{DL,CO}{VP}$ et non du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$.

Certains auteurs parlent du rapport $\frac{DL,CO}{CPT}$.

Cette dernière donnée nous apparaît peu valable car la mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT) est réalisée au cours d'un examen séparé. On ne peut jamais affirmer que le malade, au cours de la mesure de DL,CO, réalisera une inspiration maximale.

Si l'expression Volume Alvéolaire peut prêter à confusion, elle offre l'avantage de pouvoir être utilisée aussi bien en langue française qu'en langue anglaise sous l'abréviation V_A . Ce n'est pas le cas de l'expression Volume Pulmonaire (V_P ou V_L).

De toute façon, le Volume Alvéolaire correspond au volume présent dans la cage thoracique au moment de la mesure.

L'utilisation de ce rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ s'explique encore par son indépendance vis à vis du sexe. En effet, les études mathématiques ont conduit BILLIET à proposer

une formule de régression analogue pour les deux sexes.

$$\frac{DL,CO}{VA} = 10,47 - 0,438 VA - 0,0477 A$$

On élimine également pour ce rapport les erreurs dues à la surface alvéolaire.

Par contre, ce rapport n'est pas indépendant de l'âge, car celui-ci entraîne non seulement une réduction des échanges gazeux alvéolo-capillaires par une diminution du volume alvéolaire, mais encore une altération progressive de la membrane alvéolo-capillaire.

BURROWS, comme BILLIET, a établi une formule de régression permettant de prévoir ce rapport $\frac{DL,CO}{VA}$.

$$\frac{DL,CO}{VA} = 6,49 - 0,0298 \times A$$

Les valeurs ainsi obtenues par cette formule de BURROWS semble entraîner chez le sujet jeune des valeurs plus basses que celles calculées à partir de la formule de MC GRATH et THOMSON.

$$\frac{DL,CO}{VA} = 8,11 - 0,053 A.$$

De même, ENGLERT (1960) donne une équation de régression amenant des chiffres également plus élevés.

$$\frac{DL,CO}{VA} = 7,85 - 0,042 A.$$

Ainsi, en utilisant les tables de BURROWS dans le laboratoire, alors que ces formules de régression ont été calculées sur une population de 135 sujets dits normaux mais dont BURROWS lui-même reconnaît qu'ils présentaient soit des troubles neurovégétatifs, soit même des lésions pulmonaires discrètes et que les valeurs obtenues sont en-dessous des valeurs des autres auteurs, nous pouvons affirmer qu'une baisse de la capacité de diffusion correspond bien à un trouble du transfert de l'oxyde de carbone.

CHAPITRE IV.

```

+-----+
+ L'INTERET DE LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION +
+               DANS LES FIBROSES INTERSTITIELLES DIFFUSES               +
+-----+

```

HAMMAN et RICH, en 1944, attirèrent l'attention sur une maladie pulmonaire particulière dans laquelle l'hyperplasie diffuse de la membrane alvéolo-capillaire était la lésion prédominante.

Nous ne reviendrons pas sur les caractères anatomo-pathologiques de ces fibroses, les revues générales de POLORNY et HELLWEG (1955), de LIVINGSTONE et Lynne REID (1964) ayant précisé les caractères :

- macroscopiques de ce petit poumon dense à surface granuleuse et tatoué, sur lequel peut s'associer un aspect multikystique en rayons de miel soulevant la corticalité du poumon.
- microscopiques centré sur :
 - . des lésions pariétales d'une part, avec fibrose pariéto-alvéolaire, épaississement des cloisons, lumières alvéolaires de calibre diminué,
 - . des lésions vasculaires, avec capillaires à parois épaissies et lumière réduite.

L'évolution peut aboutir en certains points à une masse de fibrose dense par disparition des cavités alvéolaires ou à des modifications secondaires à type de formations multikystiques corticales tapissées ou non d'épithélium bronchique.

Ces lésions condensantes et dystrophiques aréolaires créent de grandes inégalités de structure.

Cette description anatomique correspondait aux premières données physiopatholo-

giques de bloc alvéolo-capillaire apportées par BALDWIN et Cournand.

Depuis 15 ans, le concept du bloc alvéolo-capillaire, trouble fonctionnel caractéristique des fibroses interstitielles diffuses s'est imposé progressivement tout en se précisant.

I .- RAPPEL CLINIQUE

Trois sortes de symptômes fonctionnels amènent les malades à consulter.

Au premier rang, la DYSPNEE à type de tachypnée, disproportionnée à l'effort donc de type neurotonique. Elle ne prend aucun caractère particulier, sinon son aggravation rapide: de dyspnée, d'effort au début, elle peut devenir permanente.

La CYANOSE peut manquer ou peut accompagner la dyspnée, elle est sous la dépendance de l'hypoxie. De ce fait, elle manque souvent au repos et apparaît essentiellement à l'effort au niveau des lèvres et des extrémités digitales.

La TOUX peut exister, mais de façon inconstante, de type irritatif, c'est-à-dire sèche et non productive, plus rarement ramenant une expectoration muqueuse.

Un symptôme général est souvent présent, c'est l'AMAIGRISSEMENT de plusieurs kilogs, témoignant sans doute d'une évolution assez longue de la maladie. Cet amaigrissement important conditionne une asthénie marquée.

L'examen du malade recherche un HIPPOCRATISME DIGITAL que l'on retrouve plus souvent dans les fibroses d'étiologie indéterminée.

A l'auscultation, outre une diminution du murmure vésiculaire, des râles SOUS CREPITANTS FINS, sont perçus dans les deux champs ou prédominants aux bases. Ils sont caractéristiques par leur diffusion et par leur présence en dehors de tout syndrome bronchorrhéique et surtout de tout symptôme d'insuffisance ventriculaire gauche.

Il conviendra toujours d'apprécier le retentissement cardiaque DROIT :

- soit patent et de découverte clinique,
- soit décelé par l'E.C.G.

II.- LES DONNEES RADIOLOGIQUES ET PARACLINIQUES

A) La radiographie permet de mettre en évidence des aspects assez caractéristiques :

- soit opacités réticulo-nodulaires,
- soit micronodulaires, souvent de toute taille, siégeant dans l'ensemble du parenchyme avec prédominance aux bases. L'atteinte est en général symétrique.
- soit l'aspect réticulaire, à point de départ hilaire,
- soit l'aspect du poumon en rayons de miel, confirmé par les tomographies avec formations véritablement cavitaires.

Mais parfois l'aspect radiologique est normal ou, à la limite de la normale, en particulier dans les sclérodermies.

B) L'exploration fonctionnelle respiratoire.

L'ensemble des auteurs s'attache à définir deux éléments.

- D'une part, l'existence d'un TROUBLE RESTRICTIF.

Dans la majorité des cas, toutes les fractions du volume pulmonaire sont harmonieusement réduites et le rapport volume résiduel sur capacité vitale est normal.

Dans un certain nombre de cas cependant, le volume résiduel est moins réduit que la capacité vitale, ce qui élève le rapport $\frac{VR}{CT}$.

- D'autre part, la conservation des débits ventilatoires.

En effet, le volume expiratoire maximum seconde est moins réduit que la capacité vitale, ce qui amène le rapport de Tiffeneau à être normal ou supérieur à la normale.

Ce syndrome restrictif se conçoit facilement lorsqu'on a vu ces pou-

mons dont l'aspect macroscopique est caractéristique : poumon petit, dense, dur, à surface granuleuse et tatouée, se gonflant mal.

En ce qui nous concerne, ce syndrome restrictif était présent dans 29 cas sur 35 observations.

C) La gazométrie sanguine

Cette étude doit être pratiquée au repos et à l'effort.

C'est un élément essentiel du diagnostic des fibroses interstitielles diffuses.

Le type schématique le plus souvent rencontré est le suivant.

- a. Saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos, s'abaissant de façon caractéristique pour un effort même léger. La resaturation est complète sous oxygène pur.

En réalité, dans un certain nombre d'observations, on peut déjà constater une désaturation oxyhémoglobinée au repos, s'aggravant pour un effort même léger.

Cette désaturation de repos trouve, dans le cadre des fibroses interstitielles diffuses, son origine non pas semble-t-il dans l'épaississement de la membrane, mais dans les inégalités locales de ventilation non compensées.

L'aggravation de cette désaturation de repos, au cours d'un effort même minime semble être le fait de quatre facteurs isolés ou associés.

- La restriction globale de la zone alvéolaire d'échange.
- "L'épaississement de la membrane" semble être un des éléments de cette aggravation d'effort, mais STAUB (1963) a pu démontrer qu'une diminution isolée de DM (diffusion membranaire) ne peut amener un gradient alvéolo-artériel de tension d'oxygène suffisant à lui seul pour expliquer à lui seul le degré de désaturation observé. C'est donc qu'il existe.
- Une aggravation des inégalités ventilatoires locales aboutissant à

l'aggravation du trouble du rapport $\frac{\text{ventilation}}{\text{perfusion}}$.

- Surtout, le lit vasculaire est particulièrement réduit dans les fibroses. Dans les formes évoluées, le lit vasculaire restant est insuffisant pour assurer les échanges à l'effort.

En effet, lors d'un effort, il existe une accélération du débit cardiaque et le temps de contact dans un lit vasculaire restreint devient insuffisant. Si ce facteur n'apparaît qu'en dernière position, c'est qu'il faut une baisse importante de ce "temps de contact" pour pouvoir entraîner des troubles.

En effet, ROUGHTON (1948) a pu démontrer que d'une valeur normale de 70 ou 80/100ème de seconde, les possibilités d'échange restent intactes jusqu'à 35/100ème de seconde.

- b. Du point de vue capnie, la Pa CO₂ est souvent abaissée, ceci s'explique malgré une efficacité ventilatoire réduite (dont témoigne la baisse du rapport VA/V) par l'hyperventilation globale compensatrice.

Cette hypocapnie ne semble pas s'expliquer suffisamment par le mécanisme d'hypoxémie générateur d'hyperventilation.

En effet, dans le cadre des fibroses interstitielles diffuses, on trouve des malades dyspnéiques et tachypnéiques et pourtant non désaturés. Ce ne sont donc pas les chémorécepteurs qui alors sont à l'origine de cette hyperventilation. Actuellement, on pense que cette hyperventilation est due à des influx proprioceptifs anormaux, témoins d'une excitabilité exagérée des mécanorécepteurs intra-pulmonaire (COURNAND).

Cette hypocapnie prolongée est à l'origine d'une alcalose ventilatoire qui est chronique et donc compensée.

La mise en évidence d'une alcalose respiratoire compensée peut, à notre avis, être le premier signe et précéder l'apparition de la désaturation oxyhémoglobinée au repos et même à l'effort.

L'observation suivante en est l'illustration, objectivant l'organicité de la

dyspnée dans une fibrose au début.

Observation (n° 12.288 H.)

Il s'agit d'un malade de 42 ans, sans antécédents particuliers hormis un travail d'un an en galerie en 1937, mais dans une carrière de calcaire.

C'est au décours d'un épisode congestif pulmonaire, en 1957, que s'est installée une dyspnée d'effort associée à un syndrome irritatif bronchique sous forme d'une toux non productive. Cette symptomatologie va aller s'accroissant, aggravée en outre par des épisodes bronchiques hivernaux. Cette accentuation amène son médecin à faire pratiquer bronchoscopie, lipiodol, examens qui sont négatifs.

C'est six mois avant l'hospitalisation que cette symptomatologie fonctionnelle, de plus en plus marquée, s'est doublée d'une atteinte de l'état général.

Chez ce malade sans cyanose ni retentissement droit, on note néanmoins un hypocratisme digital net.

L'image radiologique est de type micronodulaire diffus très dense.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire objective un syndrome restrictif avec CV 3 litres (83 % de la CV théorique), VEMS 2,7 (100 %), rapport à 90 %, le volume résiduel de 1,85 représentant 38 % de la capacité totale.

La gazométrie est normale, sans désaturation, ni alcalose respiratoire au repos, sans désaturation d'effort.

La diffusion est à 18,8 ml/min/mmHg pour une valeur théorique à 23,5 et rapportée au volume alvéolaire, elle est de 4,88 pour 5,2 de théorique.

La compliance est un peu diminuée.

La bronchoscopie suivie de biopsie systématique des éperons n'apporte pas de preuve formelle et le malade sort avec un traitement corticoïde.

C'est trois ans après qu'il revient dans le service, ayant suivi son traitement sans aucune modification fonctionnelle.

La dyspnée est permanente, accompagnée d'une toux sèche, peu expectorante.

Par contre, la cyanose est alors notée aux lèvres et aux extrémités.

L'interrogatoire professionnel retrouve alors la notion de manutention des bouteilles d'eau minérale stockées sur paille.

On décide alors :

- une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire avec gazométrie qui,

cette fois :

- . non seulement confirme le caractère restrictif avec CV 2,20, soit 45 %, VEMS 2,107, soit un rapport à 95 %,
 - . mais encore une alcalose respiratoire compensée au repos avec désaturation oxyhémoglobinique d'effort (SaO₂ passant de 97 à 87),
 - . enfin, la DL,CO est à 9,4 et la $\frac{DL,CO}{VA}$ à 3,1.
- une biopsie pulmonaire montre un aspect de fibrose avec granulome évoquant le "poumon de fermier".

III.- LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION

A côté de ces différents éléments cliniques et fonctionnels du diagnostic des fibroses interstitielles diffuses et maladies apparentées, la mesure de la capacité de diffusion à l'oxyde de carbone apparaît comme un test fonctionnel de grande valeur.

La diminution de la capacité de diffusion à l'oxyde de carbone peut être considérée comme parallèle au concept de bloc alvéolo-capillaire.

C'est donc dans les affections déterminant ce syndrome de bloc alvéolo-capillaire quel que soit le mécanisme physiopathologique :

- restriction globale,
- épaissement de la membrane,
- troubles du rapport $\frac{\text{ventilation}}{\text{perfusion}}$ par inégalités ventilatoires locales,
- "réduction du temps de contact",

que la capacité de diffusion sera abaissée.

Nous rapportons ces mesures dans le tableau II.

Ces chiffres appellent quelques commentaires.

Le concept original de bloc alvéolo-capillaire, support physiopathologique des fibroses interstitielles diffuses, réside dans l'épaississement du mur capillaire, abaissant ainsi DM et amenant une augmentation du gradient alvéolo-capillaire en O₂.

Le chiffre de DL est-il, puisque sa mesure est globale, abaissé dans son

TABLEAU n° 1

NOM	AGE	SEXE	ETIOLOGIE	DYSPNEE	CYANOSE	TOUX	ATTEINTE E.G.	H.D.
1 - GAG...	55	M	Berylliose	0	0	++	+	0
2 - GRI...	25	M	Berylliose	effort	+	++	+	0
3 - BEN...	64	M	Berylliose	effort	0	+	+	0
4 - VIA...	40	F	Berylliose	0	0	0	0	0
5 - LAG...	30	M	Pneumoconiose ML	effort	0	++	+	0
6 - GUI...	76	F	Pneumoconiose ML	effort	+	+	+++	+
7 - GUI...	60	F	Sclérodermie	effort	0	0	+	0
8 - PAL...	56	F	Sclérodermie	effort	0	0	+	0
9 - ZOR...	57	F	Sclérodermie	effort	+	0	+++	0
10 - DEM...	46	M	Sclérodermie	effort	+	0	+	0
11 - DRE...	58	F	Sclérodermie	effort	0	0	0	0
12 - VAL...	57	F	Sclérodermie	effort	0	+	+	0
13 - BOUI...	52	M	Sclérodermie	effort	+	+	+	0
14 - DUP...		F	Sclérodermie	effort	0	+	+	0
15 - BER...	60	M	Gougerot	effort	0	0	+	0
16 - BOU...	21	M	Fibrose X	effort	+	0	+++	0
17 - DES...	48	F	Fibrose X	effort	+	0	+++	+
18 - FAN...	62	F	Fibrose X	0	0	0	+	0
19 - FRA...	52	F	Fibrose X	effort	+	++	+	+
20 - FROU...	53	F	Fibrose X	effort	0	0	+	+
21 - GIR...	33	M	Fibrose X	effort	+	++	+	+
22 - ROU...	57	M	Fibrose X	effort	0	++	+	0
23 - VIL...	54	M	Fibrose X	effort	0	0	0	0
24 - FAR...	48	F	Fibrose X	effort	0	+	+	0
25 - GAU...	17	M	Fibrose X	effort	+	0	++	+
26 - COQ...	40	M	Fibrose X	effort	0	+	+	0
27 - GUE...	66	M	Fibrose X	effort		+	++	
28 - JAN...	71	M	Fibrose X	effort		+	+	
29 - DES...	42	F	Fibrose X	effort	+			+
30 - RIC...	42	M	Poumon de fermier	effort	0	+	+	+
31 - LEM...	38	M	Poumon de fermier	effort	+	+	+	0
32 - CER...	43	M	Poumon de fermier	0	0	++	0	0
33 - BAU...	22	M	Poumon de fermier	effort	0	+	0	0
34 - MIN...	27	M	Fibrose exogène d'origine végétale	effort	0	++	+	0
35 - COT...	38	M	Sarcoïdose	effort	0	0	+	0

SIGNES RADIOLOGIQUES	SIGNES RADIOLOGIQUES	SYNDROME SPIROMETRIQUE	SYNDROME GAZOMETRIQUE Désaturation		ALCALOSE RESPIRATOIRE COMPENSEE	DL, CO		DL, CO VA	
			repos	effort		T	th.	T	th.
0	Réticul.	Restrict.	+	+	+	18,3	28	4,4	4,8
0	Rét.nod.	Restrict.		+	+	14,4	23	4,6	5,8
0	Réticul.	Restrict.	+		+	9,6	24,7	2,8	4,8
0	Macr.nod.	Normal			+	5,8		1,8	5,6
0	Réticul.	Restrict.		+	+	27,4	24,7	6,2	5,7
0	Aréol.G.	Restrict.		+	+	NP		NP	
0	Rétic.D.	Restrict.		+	+				
0	Macronod.	Restrict.		+	+	7,2	17,6	2,6	4,7
0	Réti. Nod.	Restrict.			+	8,4	14,2	3	4,8
0	Réticul.	Restrict.		+	+	8,67	14,4	4	4,6
0	Réticul.	Restrict.		+		10	21	3,9	5,12
0	0	Restrict.				11,37	18	3,58	4,77
0	Rét.nod.	Restrict.			+	5,9		2,8	4,8
0	Rét.nod.	Normal				11,9	17,1	3,3	4,95
0	Ret.Nod.	Restrict.				11,2	18,1	1,8	3,2
0	Rét. Nod.	Restrict.				6,4		2,8	4,7
0	Rét. nod.	Restrict.		+		NP		NP	
0	Ray.miel	Restrict.	+	+		7,09	17	2,8	5
0	R.N. 2lob.	Restrict.		+		6,45	22,5	2,2	4,6
0	Réticul.inf	Restrict.		+		7,74	17,6	3,3	4,9
0	Micr.nod.	Normal	+	+	+	6,74	14,7	2,44	4,9
0	Réticul.	Restrict.	+	+		8,5	25,4	3,2	5,5
0	Ret. nod.	Restrict.		+	+	7,28	19	1,94	4,8
0	Rét. nod.	Restrict.		+		15,6	23,1	4,4	4,9
0	Macr.nod.	Restrict.		+	+	3,9	18,9	2,4	5
0	Macro.nod.	Restrict.		+	+	9,85		3,25	5,99
0	Rét. nod.	Normal		+		13,1	27,6	2,8	5,3
0	Rét. nod.	Restrict.		+	+	8		2,8	4,52
0	Ray.miel	Restrict.		+	+	4,6		1,59	4,38
0	Rét.nod.	Normal		+	+	7,58	16,8	2,16	5,3
0	Macr.nod.	Restrict.		+		18,8	23,5	4,8	5,2
0	Ray.miel	Restrict.	+	+	+	3,4	18	1,4	4,6
0	Ret.micr. nod.	Restrict.		+		13		2,92	4,6
0	Micr.nod.	Restrict.			+	13,9		2,76	5,8
0	Macr.nod.	Normal				20	28	3,9	5,63
0	Macr.nod.	Restrict.		+	+	13	20,8	4,1	5,3

TABLEAU n° 2

NOM	AGE	SEXE	ETIOLOGIE	C.V.	%	V.E.M.S.	VEMS/ CV
1.- GAG...	55	M	Berylliose	2,8	83	1,9	70 %
2.- GRI...	25	M	Berylliose	2,01	54	1,7	70
3.- BEN...	64	M	Berylliose	2,64	80	1,8	68
4.- VIA...	40	F	Berylliose	2,7	101	2,19	81
5.- LAG...	30	M	Pneumoconiose ML	2,5	68	1,9	75
6.- GUI...	76	F	Pneumoconiose ML	0,61	26	0,47	74
7.- GUI...	60	F	Sclérodémie	2,1	84	1,6	78
8.- PAL...	56	F	Sclérodémie	1,6	84	1,1	70
9.- ZOR...	57	F	Sclérodémie	1,8	65	1	56
10.- DEM...	46	M	Sclérodémie	1,77	54	1,5	85
11.- DRE...	58	F	Sclérodémie	2,19	89	1,47	67
12.- VAL...	57	F	Sclérodémie	1,65	64	1,36	82
13.- BOUI..	52	M	Sclérodémie	3,1	91	2,4	77
14.- DUP...		F	Sclérodémie	3,15	95	2,25	71
15.- BER...	60	M	Gougerot	1,86	73	1,53	82
16.- BOU...	21	M	Fibrose X	3,6	75	3	82
17.- DES...	48	F	Fibrose X	1,26	51	1,05	83
18.- FAN...	62	F	Fibrose X	2,1	60	1,7	83
19.- FRA...	52	F	Fibrose X	1,1	52	0,8	70
20.- FROU..	53	F	Fibrose X	2,1	100	1,6	77
21.- GIR...	33	M	Fibrose X	2,3	47	1,8	78
22.- ROU...	57	M	Fibrose X	2,5	72	2,04	79
23.- VIL...	54	M	Fibrose X	2,85	78	2,07	73
24.- BAR...	48	F	Fibrose X	1,1	41	0,9	85
25.- GAU...	17	M	Fibrose X	2,73	82	2,4	88
26.- COQ...	40	M	Fibrose X	4,56	117	2,88	63
27.- GUE...	66	M	Fibrose X	2,52	76	2,07	82
28.- JAN...	71	M	Fibrose X	1,5	48	1,38	92
29.- DES...	42	F	Fibrose X	2,22	98	1,8	81
30.- RIC...	42	M	Poumon de fermier	3	83	2,7	90
31.- LEM...	38	M	Poumon de fermier	2,01	63	1,62	82
32.- CER...	43	M	Poumon de fermier	3,45	76	2,49	72
33.- BAU...	22	M	Poumon de fermier	4,71	73	3,75	86
34.- MIN...	27	M	Fibrose exogène d'orig. végét.	4,8	100	3,1	62
35.- COT...	38	M	Sarcoïdose	2,58	59	2,1	80

V.R.	V.R. C.T.	SA O2		Pa CO2		pH		CO2 Total	
		Repos	Effort	Repos	Effort	Repos	Effort	Repos	Effort
2,1	44	89	87,4	33	30	7,39	7,35	45,9	38,5
1,3	40	93	84,5	37	36	7,41	7,37	53,7	46,7
1,4	36	92	92	24	22,5	7,42	7,36	36	29
0,7	21	94	95	37,5	28,9	7,415	7,32	54,6	34,7
1,2	32	97	90	35,2	31	7,40	7,29	49,4	35
0,69	42	98,5	85,5	31,7	32,8	7,46	7,40	50,8	46
1	32	94	81,5	33,6	35,8	7,43	7,34	50,5	44,2
1,5	49	98	98	35,9	30,3				
1,9	52	93	81	27,2	25,7	7,43	7,43	40,9	38,6
1,14	34	96,5	93	42,2	36,3	7,37	7,37	55,6	47,8
		96,5	97	34,2	31,3	7,41	7,39	49,3	43,
		91	86,5	34,8	27,6	7,41	7,44	55,3	42,5
		91,5	95	23,9	17,9	7,47	7,29	39,2	19,8
1,17	37	94	93	33,4	31	7,46	7,36	48,6	41,7
1,18	25	95,5	97	37	33,4	7,41	7,39	53,4	46,2
1,4	27	96	90	27	28	7,46	7,46	44	45
1,1	48	81	60	43,3	41	7,37	7,32	57,2	48,5
1,1	34	90	88,5	34	32,5	7,38	7,37	47	41
1	46	94	82	41	38	7,40	7,38	56,7	51,3
1,1	34	88,5	81	25,5	23,8	7,42	7,43	37,3	35,3
1,1	32	83	73	34	37,8	7,42	7,39	50,6	52,2
1,9	42	91	71	35,5	31	7,40	7,35	49,5	40
1	26	96	79	39,8	40,8	7,40	7,31	55,8	47,5
0,75	40	87,5	68,5	44,8	48,3	7,40	7,32	63	57
1,4	36	84,5	88	27,2	25,2	7,45	7,46	42,4	40,6
1,5	29	91,5	75	29,5	27,7	7,44	7,42	45,9	41,2
1,05	29	91,5	75	29,5	27,7	7,44	7,42	51	44,9
1,9	52	92,5	65,5	36,3	49,7	7,40	7,29	51	44,9
1,69	43	96	82	36	26,5	7,42	7,33	52,9	32
1,85	38	98,5	95	41,5	39,5	7,40	7,37	57,9	52
		81	73,5	26,7	31	7,45	7,40	38,2	43,6
1,7	33	96	91,5	34,7	32,8	7,45	7,435	54,5	49,7
1,45	24	98,5	96	28,3	28,4	7,405	7,395	40,3	39,57
1,55	24	83,2	90,2						
1,06	29	94	90	36,4	40	7,38	7,26	49,6	42

élément membranaire DM ou sanguin θ VC ?

En reprenant les études déjà faites dans le laboratoire par Mme A. BRUNE (et rapportées dans le colloque sur les fibroses), il apparaît, chez 6 malades atteints de fibrose interstitielle diffuse, exister un abaissement particulièrement net de la diffusion membranaire, l'abaissement du volume capillaire apparaissant comme plus modéré.

Pourtant, cet abaissement de θ VC (en excluant les cas d'anémie qui obligent à une correction) n'apparaît pas comme illogique, compte tenu, ainsi que le rappelle FORSTER dans l'Handbook of Physiology, que l'épaississement des parois capillaires pulmonaires conduit à une réduction du temps de contact.

Quoiqu'il en soit, la DL,CO apparaît comme un des éléments permettant de caractériser une fibrose interstitielle diffuse.

Pour FORSTER, il est possible de se fier à la mesure de la DL,CO, tout en considérant que le processus de fibrose augmente au cours de l'évolution, suivant la sévérité de l'affection causale, amenant des lésions périvasculaires et des parois vasculaires.

Il est logique de voir DM diminuer en premier, puis VC jusqu'à envahissement de la lumière vasculaire et oblitération complète du vaisseau, DM et VC s'effondrant alors. On peut considérer à ce moment-là que l'alvéole réagit comme un espace mort, ventilée et non perfusée.

Un reproche a été fait à la mesure de DL,CO en méthode "single breath", c'est de donner des chiffres toujours plus élevés que la DL,CO "steady-state" en raison de l'augmentation du volume du sang capillaire pulmonaire, par augmentation de la surface du lit capillaire lors de l'inspiration ainsi que l'a montré CADIGAN.

Nous pensons être à l'abri de critiques concernant l'interprétation de l'abaissement de la capacité de diffusion chez nos malades pour deux raisons :

- la première tient à l'utilisation des tables de BURROWS dont les valeurs

- sont déjà en-dessous de la moyenne des autres auteurs,
- la seconde réside dans la mesure de DL,CO rapportée au volume alvéolaire ce qui permet d'affirmer que la chute de la capacité de diffusion n'est pas le fait des restrictions ventilatoires.

Ainsi, la mesure de la capacité de diffusion, bien qu'elle soit globale, explorant aussi bien le facteur membranaire que le facteur vasculaire, apparaît comme un des examens importants à pratiquer dans l'exploration d'une fibrose interstitielle diffuse.

IV.- LES ETIOLOGIES DES FIBROSES INTERSTITIELLES DIFFUSES

A) Les étiologies exogènes professionnelles

1) La Berylliose

C'est uniquement dans les beryllioses pulmonaires chroniques que l'on peut observer des fibroses interstitielles diffuses qui, anatomiquement, se caractérisent par la constitution d'un granulome nodulaire situé en pleine cloison alvéolaire ou au point de jonction de la bronchiole et des alvéoles. Cette inflammation cellulaire diffuse épaissit les cloisons et restreint souvent considérablement la surface des alvéoles. Cette fibrose qui se développe à la suite de l'infiltration cellulaire peut le faire avec une rapidité et une intensité variables.

Il s'agit d'une étiologie classique, telle qu'elle ressort des statistiques de : CUGELL, MARKS, ELLICOT, BADGER et GRAENSLER (1956) qui, sur 23 cas, rapportent 11 cas de berylliose. MARKS (1957) en rapporte 9 sur 31.

Les troubles de la diffusion alvéolo-capillaire représentent l'essentiel des troubles fonctionnels au cours de la berylliose chronique, ils constituent le syndrome décrit par WRIGHT en 1950.

En ce qui concerne notre propre statistique, nous en rapportons 4 cas sur 35.

La diminution de la SAO_2 est l'anomalie la plus souvent citée, elle peut apparaître à l'effort, nous ne la trouvons que dans un seul cas au repos.

L'hyperventilation surtout marquée à l'effort s'accompagne d'une diminution de la $PaCO_2$.

Enfin, la baisse de la DL_{CO} a déjà été signalée par NORRIS. Elle est retrouvée chez nos malades et ces troubles paraissent constants dans les berylloses chroniques accompagnées de troubles fonctionnels respiratoires manifestes.

L'ensemble de la statistique fait ressortir une évolution grave, avec 20 % de décès. Pourtant, GAENSLER a signalé la possibilité de formes régressives, dont le caractère définitif reste incertain.

2) L'Asbestose

La pneumoconiose de l'amiante a été décrite pour la première fois par MONTAGUE et MURRAY (1900). En 1949, BALDWIN, COURNAND et RICHARD mettent en évidence un trouble du type bloc alvéolo-capillaire.

BADER, BADER et SELIKOFF (1957 ss DO_2) objectivent dans 3 cas sur 5 une réduction de la diffusion.

WILLIAMS et HUGH JONES (1960 ss DCO) montrent l'apparition précoce de la diffusion avant les signes cliniques ou radiologiques.

SARTORELLI (1957 ss $DCOF$) met en évidence un cas de bloc alvéolo-capillaire. En 1960, LEATHART en publie 10 avec abaissement de la diffusion à l'oxyde de carbone.

MAC GRATH, THOMSON, MARGARET admettent que l'augmentation apparente de la résistance à la diffusion est plus due à une réduction du volume pulmonaire qu'à une diminution de la perméabilité de membrane.

HEARD et WILLIAMS faisaient intervenir les deux facteurs.

A côté du caractère diffus des lésions d'asbestose bien mis en évidence par DELARUE, PAILLAS et ROUSSELIN, il est juste d'ajouter la possibilité de fibrose péribronchiolaire et d'emphysème diffus.

3) Les métaux lourds

Les premiers travaux ont été ceux de JOBS et BALL HAUSEN (1940) avec étude uniquement radiologique.

MOSCHINSKY, JURISCH et REINC étudient :

- les métaux en cause : généralement, le tungstène, le titane et le cobalt,
- la durée d'exposition : classiquement, de 3 à 5 ans.

DESOILLE, BROUET, ASSOULY, LIOT et BECHTEL rapportent une observation chez un sujet exposé aux poussières de cobalt et de carbone de tungstène et objectivent :

- un aspect de fibrose typique à la biopsie,
- une découverte de quantité assez importante de tungstène à l'étude spectrographique du fragment biopsié,
- un abaissement de la diffusion de l'oxyde de carbone (He - CO - SB) à 19 % de sa valeur théorique.

Nous rapportons deux cas de fibrose interstitielle diffuse par métaux durs dont l'un a déjà fait l'objet d'une publication par F. TOLOT (1965), objectivant 3 ans après le retrait du risque, une normalisation des paramètres ventilatoires avec persistance d'anomalies de l'hématose et amélioration des signes fonctionnels.

Le problème de l'évolutivité des fibroses par métaux durs reste discuté.

Si, pour MILLER (1953), F. TOLOT (1965), il existe une absence d'aggravation après suppression de l'exposition aux poussières, pour LUNDGREN et OHMAN (1954) l'évolution est rapide, même après cessation de l'exposition.

4) La silicose

La fibrose interstitielle diffuse et le bloc alvéolo-capillaire ne paraissent pas faire partie de l'aspect anatomique et physiopathologique habituel des silicoses vraies chroniques ou des pneumoconioses à poussières mixtes des mineurs de charbon.

LAVENNE, MEERSSEMAN et BRASSEUR, sur 200 houilleurs pneumoconiotiques graves, parmi lesquels de nombreux pseudotumoraux, ne trouvent que chez 2 malades un syndrome de bloc alvéolo-capillaire avec :

- effondrement de la saturation oxyhémoglobinique,
- DL_{O_2} diminuée, ceci rejoignant l'opinion de BILLIET (He COSB) et de RILEY et Cournand (ss DO_2).

Ces pneumoconioses se différencient de celles rapportées par GAENSLER, HOFFMAN et ELLIOT aux Entretiens de Nancy. 18 de leurs sujets, ayant une pneumoconiose d'origine diverse (fonderie, sablage, abrasifs, galvanoplastie) présentaient un syndrome de bloc alvéolo-capillaire complet avec, en particulier, abaissement de la capacité de diffusion aussi bien pour l' O_2 que pour le CO (en apnée ou en steady state).

La biopsie pratiquée dans 15 cas a montré, à côté d'une nodulation silicotique typique, une fibrose interstitielle chronique d'intensité variable ; ces observations restent néanmoins exceptionnelles.

B) Les sclérodermies

Elles méritent une place à part vis à vis des autres collagénoses, vu leur fréquence dans la genèse d'une fibrose interstitielle diffuse. Des lésions pulmonaires ont été trouvées dans 80 % des autopsies des sclérodermiques.

Décrite par FINLAY en 1891, la fibrose pulmonaire de la sclérodermie a suscité de nombreux travaux.

Il semble admis par de nombreux auteurs (PRONSE, WIGLE) que l'atteinte pulmonaire est, avec l'atteinte oesophagienne, une des plus courantes parmi les atteintes viscérales de la sclérodermie.

RUBIN montre même que, dans certains cas, la localisation pulmonaire précède l'atteinte cutanée. Les lésions anatomiques du poumon sclérodermique comporte à la fois un épaississement pariéto-alvéolaire et des lésions vasculaires. Ces deux types de lésions peuvent être associées ou observées isolément et il semble que la prédominance de l'une ou l'autre de ces lésions explique

les constatations différentes qui peuvent être faites dans les explorations fonctionnelles respiratoires.

Radiologiquement, on peut retrouver un des aspects caractéristiques mais il faut connaître la fréquence des radiographies normales.

C'est ainsi que, sur 56 radiographies de sclérodermies pratiquées à titre systématique, P. GALY, J. BRUNE et G. MOULIN notent 42 radiographies anormales, avec 6 fois un aspect réticulo-nodulaire des bases respectant les sommets. Cet aspect est donné par SCHINTZ comme caractéristique : 6 fois une image réticulo-nodulaire diffuse, 2 fois une miliaire calcifiée également classique dans la sclérodermie. De nombreuses observations font état de ces miliaires chez des sclérodermiques exposés autrefois à un risque silicotique.

La présence de nombreux cas de radiographies normales donne de l'intérêt à l'exploration fonctionnelle complète, à la gazométrie et à la mesure de la capacité de diffusion à l'oxyde de carbone mesurée par la méthode en apnée inspiratoire telle qu'elle est pratiquée dans le laboratoire.

Il est important de noter que, chaque fois que la radiographie était anormale, il existait des anomalies fonctionnelles certes non toujours du type de celles observées dans les fibroses interstitielles diffuses, mais dans tous les cas la mesure de la capacité de diffusion, même rapportée au volume alvéolaire.

La mesure de la capacité de diffusion (type He CO SB de la classification de BATES) a été mesurée chez 26 sclérodermiques du tout venant, la plupart étant des consultants de dermatologie du Service du Professeur THIERS. Les examens fonctionnels ayant été pratiqués à titre véritablement systématique.

Le test de transfert a été trouvé normal dans 16 cas et significativement abaissé dans 10 cas.

Compte tenu du syndrome restrictif commun à tous ces malades, nous avons exprimé le rapport $\frac{DL_{CO}}{VA}$ qui s'établit chez nos 10 malades à 3,21 ml/min/mmHg pour une moyenne théorique de 4,82.

Sur nos dix malades présentant une capacité de diffusion abaissée, nous avons observé :

- dans 5 cas, une association avec un trouble ventilatoire restrictif et un syndrome gazométrique type bloc alvéolo-capillaire, donc le syndrome complet et évolué de fibrose interstitielle diffuse.
- dans 3 cas, l'abaissement de $\frac{DL,CO}{VA}$ s'associe à un trouble ventilatoire restrictif, il n'existe au point de vue gazométrique qu'une alcalose respiratoire compensée. Il s'agit donc d'un tableau de fibrose interstitielle diffuse au début.
- enfin, dans nos deux dernières observations, un trouble ventilatoire restrictif modéré et des gaz du sang normaux.

Il apparaît donc que la baisse de la diffusion alvéolo-capillaire pour l'oxyde de carbone est le test le plus précoce d'une atteinte pulmonaire d'origine sclérodermique.

ISRAEL-ASSELAIN apporte les mêmes conclusions en regrettant toutefois que dans certains cas -et ceci n'est pas propre aux sclérodermies- l'insuffisance fonctionnelle trop sévère empêche le malade de maintenir une apnée de dix secondes.

Ces études sur la diffusion dans la sclérodermie rejoignent les travaux de tous les auteurs.

MILLER (1959) sur 22 cas, ADHIKARI (1962) qui objective sur 13 cas, non seulement 13 insuffisances ventilatoires restrictives avec diminution de la compliance, mais encore un trouble de la diffusion.

C) Les fibroses X (associées ou non à des affections dites auto-immunes)

Devant des lésions de caractère inflammatoire, évolutif, d'un traitement souvent décevant, il a paru intéressant de les attribuer à des mécanismes immunopathologiques avec réaction antigène-anticorps au niveau du tissu pulmonaire.

1) La péri-artérite noueuse semble l'affection qui se rapproche le plus des

lésions expérimentales déclenchées dans l'hypersensibilité de type rapide (phénomène d'ARTHUS). SWEENEY (1949) a montré qu'à côté des lésions vasculaires, il existait un épaissement de la membrane basale avec infiltration des parois alvéolaires par un processus fibroblastique.

Pourtant, il n'existe que peu de cas dans la littérature. GHERMAN (1963) et TURIAF (1964) apportent la preuve d'une authentique fibrose interstitielle diffuse dans le cadre de la péri-artérite noueuse, les manifestations respiratoires pouvant être excessivement variées.

- 2) Le lupus érythémateux disséminé, dont RAKOV et TAYLOR (1942) rapportent les lésions se rapprochent de celles ci-dessus signalées.

PURNELL en rapporte un cas, mais les nombreux protocoles histopathologiques publiés font état d'une très grande diversité des aspects depuis des lésions de type bronchopneumonique, d'alvéolite hémorragique jusqu'à une pneumonie interstitielle.

On peut rapprocher de ces cas de lupus érythémateux disséminé, les fibroses interstitielles diffuses décrites dans les syndromes apparentés et dus à l'hydralazine (5 cas rapportés par MORROW).

- 3) La dermatomyosite est susceptible d'amener des lésions pulmonaires dont l'histologie révèle l'infiltration cellulaire inflammatoire chronique, des espaces interalvéolaires et interstitiels : MILLS et MATHEWS en rapportent un cas en 1956, GOLDFISCHER et RUBIN en 1959 montrèrent un aspect en rayon de miel.

- 4) La polyarthrite rhumatoïde

Au cours de l'arthrite rhumatoïde, dans le sens anglo-saxon du terme, de nombreuses publications ont montré la fréquence, très relative d'ailleurs, de lésions pulmonaires et, parmi elles, de fibrose pariéto-alvéolaire diffuse (CRUICKSHANK, DIXON et BALL, OGNIBENE, RENAULT et SEGRESTAA, RUBIN).

Les aspects de ces fibroses rhumatoïdes sont analogues, comme le précise Lynne REID, avec celui rencontré dans les fibroses X.

Ces fibroses sont retrouvées essentiellement chez des malades présentant un taux de facteur rhumatoïde particulièrement élevé dans le sang. Des cas ont été signalés où les signes de fibrose interstitielle diffuse pulmonaire précèdent les signes rhumatismaux.

Il nous faut remarquer qu'à ces signes s'associent toujours des élévations des γ globulines.

Nous pouvons rapprocher du cadre de la polyarthrite rhumatoïde la maladie de GOUGEROT-SJÖGREN caractérisée par une sécheresse de la bouche, des douleurs rhumatismales, des troubles digestifs, une hypergammaglobulinémie et des tests rhumatoïdes positifs, certaines cirrhoses biliaires des femmes jeunes (cirrhose lupoïde).

5) Les fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ou fibroses X

Les fibroses interstitielles ou pariéto-alvéolaires diffuses d'étiologie indéterminée (Fibroses X) et cliniquement isolées ont rarement le tableau clinique et l'évolution aiguë fulminante et rapide décrite par HAMMAN et RICH.

Les fibroses que nous avons exploré sont toutes d'évolution chronique et relativement prolongée, de type "Scadding".

Du point de vue radiologique, elles peuvent objectiver des images de trois types :

- nodulaire diffus, le plus souvent retrouvé, de topographie symétrique, s'étendant des bases vers les régions supérieures d'une manière progressive.
- opacités confluentes, mal limitées, de type réticulonodulaire, inégales.
- infiltrations massives bilatérales.

Elles réalisent d'un point de vue fonctionnel le syndrome de bloc alvéolo-capillaire au complet.

C'est ainsi que dans nos 15 observations de fibrose X, on retrouve chez tous une désaturation oxyhémoglobinique d'effort et, dans 5 cas, une désaturation de repos.

Enfin, c'est dans ces cas où l'abaissement de la capacité de diffusion est noté le plus important.

Nous l'avons rapporté au volume alvéolaire, étant donné que 10 de nos malades présentaient un syndrome restrictif, la moyenne de $\frac{DL,CO}{VA}$ s'établissant à 2,7 pour une valeur théorique normale de 5,04.

Cet abaissement très significatif de la DL,CO a été retrouvé par tous les auteurs et BATES a même comparé les différentes méthodes de mesure de la capacité de diffusion et constate que les abaisséments, aussi bien en utilisant la méthode à l'oxygène de RILEY, que la méthode à l'oxyde de carbone en steady state (ss DCO) ou en single breath, sont significatifs.

MARKS étudiant 31 cas de bloc alvéolo-capillaire constate que dans 5 cas de fibrose X, la moyenne d'abaissement de la DL,CO est d'environ 50 % des autres cas de bloc alvéolo-capillaire, tant par la méthode steady state (ss DCO) que par la méthode single breath (He CO S.B.). Il constate par ailleurs que ses valeurs obtenues par single breath méthode sont en corrélation avec celles obtenues par steady state méthode.

Quoiqu'il en soit, l'étiologie de cette sclérose est particulièrement difficile à fixer et jusqu'ici aucune indication ne se fait jour.

Un problème intéressant a été soulevé par OGNIENE, rapportant en 1960 la première observation de fibrose interstitielle diffuse pulmonaire où se développe secondairement une polyarthrite rhumatoïde.

LEZ et BRAIN, puis STRATTON rapportent des cas analogues.

Les hypothèses pathogéniques d'ordre immunologique dans cette classe des fibroses d'origine X ont pris de l'importance, essentiellement après la recherche des tests au facteur rhumatoïde. C'est ainsi que TOMASI (1962) trouve 11 fibroses à tests positifs sur 18 cas. On estime actuellement à 60 % le pourcentage de tests positifs au facteur rhumatoïde dans les fibroses interstitielles diffuses X ou cryptogénétiques.

D) Granulomatoses

A côté de la granulomatose beryllique déjà envisagée, il existe d'autres granulomatoses.

- 1) Le poumon de fermier est la plus typique des granulomatoses pouvant amener une fibrose interstitielle diffuse.

Nous en rapportons 4 cas sur les 35 fibroses interstitielles diffuses.

Cette affection est due à l'inhalation de foin moisi ou encore de paille, d'avoine ou de débris végétaux moisiss.

Si cette affection était connue depuis longtemps chez les mesureurs de grain, la description précise en revient à CAMPBELL en 1932. Depuis successivement les écoles anglo-saxonnes, en particulier PEPYS en Angleterre et WENZEL, RANKIN aux U.S.A. en ont rapporté de nombreux cas. MOLINA en France en a colligé 25 cas sur les deux dernières années.

Il est l'apanage des pays froids et humides mais aussi des régions pauvres où le foin est engrangé insuffisamment sec pour permettre une deuxième coupe.

L'affection se manifeste par des accidents aigus avec frissons, élévation thermique et dyspnée sévère quelques heures après la manipulation. La répétition des crises, quelquefois minime, aboutit à un tableau de dyspnée continue avec syndrome irritatif et atteinte de l'état général.

Radiologiquement, elle se caractérise par une dissémination de micronodules très fins, régulièrement répartis sur les deux champs pulmonaires. Si ces images peuvent régresser en 3 semaines, parfois, au contraire, la trame s'épaissit, les opacités se densifient, aboutissant à un aspect réticulo-nodulaire.

Les lésions anatomiques qu'ont bien montré les biopsies pulmonaires (EMANUEL, WENZEL, MOLINA) objectivent une granulomatose interstitielle diffuse avec nodules épithélioïdes à cellules géantes, associés à une inflammation avec

épaississement des cloisons alvéolaires adjacentes.

Du point de vue physiopathologiques, on retrouve tous les éléments du syndrome de fibrose interstitielle diffuse avec :

- syndrome restrictif,
- hypoxie en normocapnie,
- abaissement de la capacité de diffusion mesurée (MOLINA) avec moyenne abaissée de 40 %, en ce qui nous concerne et compte tenu du syndrome restrictif, nous avons étudié $\frac{DL,CO}{VA}$ qui se situe chez nos quatre malades à 2,7 pour 4,8, soit la même proportion.

BARBEE (1968) (He-CO-SB) obtient les mêmes pourcentages.

PEPYS puis RANKIN ont poussé les recherches immunologiques, montrant l'existence dans le sérum des malades d'anticorps spécifiques anti-foin moisi.

L'étude mycologique ayant apporté la preuve de l'existence de moisissures thermolobiles, dont le plus important est le thermopolyspora polyspora.

- 2) C'est probablement par le même mécanisme, bien que PEPYS n'affirme pas la spécificité des précipitines, que les poussières de bois exotiques pourraient expliquer un de nos cas de fibrose interstitielle. Ceci se rapproche d'observations de MIGUERES qui découvre histologiquement une réaction granulomateuse chez des ouvriers menuisiers travaillant les bois exotiques et présentant des images radiologiques de miliaire chronique.
- 3) La sarcoïdose peut amener des fibroses interstitielles diffuses, à côté des formes de scléroses denses sarcoïdiennes.

Les biopsies pulmonaires d'AUSTRIAN et de RILEY en sont une preuve.

Radiologiquement, il s'agit le plus souvent d'un aspect réticulo-micronodulaire diffus, exceptionnellement d'un poumon en rayon de miel (observation de TALBOT).

Le syndrome des fibroses interstitielles diffuses est alors au grand complet.

C'est ce que nous rapportons dans notre observation (déjà publiée par P. LHEUREUX au colloque des fibroses interstitielles) qui est le seul sur 31 sarcoïdoses explorées au laboratoire. C'est une étiologie rare sur l'ensemble des fibroses.

- 4) Les pharcomatoses, terme introduit en 1921, par VAN DER HOEVE, symbolisent le rapprochement entre 3 maladies génétiques et familiales touchant le neuro-ectoderme.

Ce terme a été modifié par CORNIL et KISSEL qui parlent de neuro-ectomésodermose, insistant ainsi sur la participation du tissu conjonctif et rappelant la possibilité de fibrose interstitielle associée aux lésions neuro-ectodermiques.

- a) Dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE qui associe un syndrome cutané, un syndrome neuropsychique. Il est fréquent de retrouver des localisations viscérales, essentiellement rénales, mais dans 10 % des cas pulmonaires (SCHMITT, thèse Nancy, 1959).

L'aspect histologique schématique en a été décrit par BERG avec fibromyomatose des parois alvéolaires.

Cependant, cet aspect n'est pas caractéristique (observation de DELARUE : lymphangiectasies pulmonaires).

Le syndrome fonctionnel montre des troubles de type bloc alvéolo-capillaire, mais les cas sont suffisamment rares pour que nous n'ayons pas noté de recherches des troubles du transfert de l'oxyde de carbone.

- b) Dans le RECKLINGHAUSEN, à côté des formations neurinomateuses du médiastin, il peut exister des neurofibromes du parenchyme.

ISRAEL - ASSELAIN (1964) en rapportent deux cas avec aspect de fibrose interstitielle. Il est à noter que, dans un cas, la capacité de diffusion (He CO SB) était normale.

- c) L'encéphalose trigéminée de STRUGE WEBER, dont WOHLWILL et YAKOVLEV en

1957, rapportent un cas de localisation pulmonaire. SCHMITT (1959) dans sa thèse rapporte un autre cas (1959).

5) Les réticuloses X englobent depuis l'opinion de LICHENSTEIN en 1953 trois affections en apparence disparates.

- a) La maladie de HAND SCHULLER Christian au décours de la seconde enfance où s'associent diabète insipide, lacunes crâniennes et exophtalmie. La diffusion des lésions est fréquente et les localisations pulmonaires non rares.

ISRAEL-ASSELAIN en présente un cas avec pneumothorax spontané.

- b) Le granulome éosinophile dont le cadre a été élargi par DE GRACIANSKY, qui montre la possibilité de localisations extra-osseuses, en particulier pulmonaires.

L'évolution se fait histologiquement en quatre stades (WALLGREN-HOLM) :

- prolifération d'histiocytes,
- transformation en granulomes avec présence de polynucléaires éosinophiles en abondance,
- transformation en granulomes avec présence de polynucléaires éosinophiles en abondance,
- transformation des histiocytes en cellules spumeuses (comme décrit dans la maladie de HAND SCHULLER Christian),
- fibrose pulmonaire interstitielle.

THOMSON en 1958 relève 39 observations, WAREMBOURG en rapporte un cas sans mesure de la capacité de diffusion. ISITMAN (1967) un cas avec DL,CO normale.

- c) La maladie de LETTERER-SI... ou réticulose histio-monocytaire aiguë maligne, mortelle en un an avec aspect de prolifération de cellules histiocytaires sans présence de cellules spumeuses.

Le cadre des réticuloses de LICHTENSTEIN reste encore complexe, vu les passages de l'une à l'autre de ces 3 affections (GRAVELEAU, WEIL-BERUCH).

L'image radiologique des localisations pulmonaires est de type miliaire ou réticulonodulaire. L'évolution vers une fibrose constituée est peu fréquente et tardive. Les mesures d'un abaissement de DL,CO sont peu nombreuses (HOFFMAN, 1 cas de granulome éosinophile, 1962, ss DCO).

-oOo-

CHAPITRE V.

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LES AFFECTIONS PULMONAIRES DIFFUSES SANS FIBROSE

Le syndrome gazométrique caractéristique de désaturation d'effort en hypocapnie avec alcalose respiratoire compensée n'est pas l'apanage exclusif des fibroses interstitielles diffuses.

En effet, ce syndrome a pu être observé aussi bien dans certaines affections alvéolaires aiguës que dans des affections pulmonaires chroniques et diffuses avec comblement alvéolaire, mais le plus souvent sans fibrose pariéto-alvéolaire nette et significative.

A.- Affections aiguës ou subaiguës avec syndrome de bloc alvéolo-capillaire le plus souvent régressif

1) C'est ainsi que les pneumopathies virales peuvent déterminer un tel syndrome.

BALDWIN, Cournand et RICHARD n'excluent pas la possibilité d'un passage à la chronicité. BERVEN objectivait, par une étude systématique des fonctions cardio-pulmonaires, la discrétion habituelle du trouble de diffusion lorsqu'il existe et notait son association à des troubles de distribution de l'air avec zones mal ventilées et mieux perfusées.

2) Lors des miliaires tuberculeuses aiguës, MAC CLEMENT, puis ROSSIER, ainsi que BATES et CHRISTIE ont mis en évidence des syndromes de bloc alvéolo-capillaire.

Ce syndrome est rapidement réversible sous l'influence du traitement antibiotique spécifique et sa disparition reste parallèle à celle de la miliaire

3) Dans l'oedème aigu pulmonaire des affections cardiaques, les alvéoles sont remplies de liquide d'exsudation et ROSSIER rapporte des troubles physiopathologiques d'un bloc alvéolo-capillaire rapidement régressif, sous l'effet du traitement étiologique.

4) La maladie de LIEBOW ou pneumopathie desquamative.

Cette affection décrite à propos de 18 cas est caractérisée :

- anatomiquement par une prolifération massive, de grandes cellules alvéolaires avec desquamation en placard, léger épaissement des parois bronchiolo-alvéolaires.
- radiologiquement, par des opacités en verre dépoli des bases pulmonaires, bilatérales et symétriques.
- fonctionnellement, par un syndrome restrictif sans note obstructive surajoutée, sans distension importante.
- gazométriquement, sur les 18 cas décrits, la moyenne était à 91 % au repos pour la saturation oxyhémoglobinique, s'abaissant à l'effort à 80 %. La capnie restait à 37 mm de mercure.

Dans ce syndrome, la mesure de la capacité de diffusion a été pratiquée sur 7 malades et LIEBOW objective aussi bien un abaissement de la diffusion par la "single breath" méthode que par la "steady state" méthode.

Il semble d'ailleurs, d'après l'auteur, que la sensibilité de la mesure de diffusion soit assez grande car coïncidant avec la séméiologie fonctionnelle, avant que les autres paramètres se soient modifiés. Cette opinion rejoint celle de GAENSLER (He - CO - SB).

B.- Certaines affections pulmonaires diffuses chroniques et progressives peuvent réaliser un syndrome de bloc alvéolo-capillaire dans lequel la mesure du transfert de l'oxyde de carbone présente un grand intérêt.

1) C'est ainsi que l'adénomatose, lorsqu'elle est diffuse, réalise par prolifération tumorale de l'épithélium alvéolaire, un trouble physiopathologique de destruction sans hypercapnie.

Un cas observé dans le laboratoire a été rapporté dans la thèse de JACQUEMIN.

Les données du laboratoire montrent bien une désaturation oxyhémoglobinique de repos (84 %) s'aggravant à l'effort (81 %), sans hypercapnie (Pa CO₂ 34 mmHg au repos, 30 mmHg à l'effort). Dans cette observation cependant, si la capacité de diffusion était de 15,6 cc/min/mmHg pour une théorique à 20 cc/min/mmHg, rapportée au volume alvéolaire $\frac{DL,CO}{VA}$ était alors normale 4,6 cc/min/mmHg pour 4,8 de théorique.

Il semble donc que cette désaturation dans ce cas et à ce stade soit parallèle à la restriction ventilatoire.

- 2) La lymphangite carcinomateuse provoque bien une fibrose péribronchovasculaire, mais pas de fibrose pariéto-alvéolaire diffuse.

Cependant, on peut observer un syndrome de bloc alvéolo-capillaire. Nous pouvons en rapporter deux cas dont l'un a déjà été cité dans la thèse de JACQUEMIN.

Ce premier cas concerne un homme de 48 ans dont les données gazométriques montraient une désaturation de repos à 91 %, non aggravée à l'effort avec hypocapnie à 39 mmHg.

Le deuxième cas concerne un malade de 66 ans dont la gazométrie objectivait une désaturation à 82,5 %, aggravée à 68 % à l'effort, en hypocapnie 34,4 mmHg au repos, 28,7 mmHg à l'effort.

Dans les deux observations, la valeur de la capacité de diffusion tant absolue que rapportée au volume alvéolaire est abaissée.

DL,CO 13,9 cc/min/mmHg pour une théorique à 19.

DL,CO 2,6 cc/min/mmHg pour une théorique à 5,1

VA 0,8 cc/min/mmHg pour une théorique à 4,5.

L'interprétation de cet abaissement de la capacité de diffusion doit rechercher son origine, soit dans une alvéolite diffuse cancéreuse, soit dans une vascularité diffuse par embolies associées à la lymphangite.

Il aurait été intéressant d'avoir des mesures de capacité de diffusion dans le cas des coeurs pulmonaires subaigus au cours des lymphangites.

3) Les infiltrations leucémiques peuvent également réaliser des syndromes de bloc alvéolo-capillaires. Ils ont été rapportés par :

- RESNICK, BERKOWITZ et RODMAN d'une part,
- GREEN, NICHOLS et KING d'autre part.

Nous pouvons en rapporter un cas concernant un sujet de 72 ans présentant une dyspnée au moindre effort avec toux et expectoration purulente et striée de sang. La radiographie objectivait une image réticulonodulaire des deux bases, sans signes à l'électrocardiogramme de surcharge gauche.

L'exploration fonctionnelle était subnormale avec CV à 94 % de la théorique, VEMS à 92 %, $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$ à 67 %.

La gazométrie par contre mettait en évidence une légère désaturation de repos (95 %) avec alcalose respiratoire compensée et désaturation nette (89 %) à l'effort.

La capacité de diffusion était abaissée tant en valeur absolue 6,75 pour 16,3 $\text{ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ que rapportée au volume alvéolaire 1,75 pour 4,3 de théorique.

L'état général du malade, malgré une thérapeutique corticoïde allait lentement s'aggraver et le décès survenait dans le Service du Professeur CROIZAT dans un tableau de leucose aiguë.

Il n'a pas été fait de vérification anatomique; cependant, il est possible que ce tableau de bloc alvéolaire ait été causé par une infiltration leucémique des parois alvéolaires ou, éventuellement, des micro-embols leucémiques.

4) La microlithiase endo-alvéolaire diffuse peut déterminer elle aussi un syndrome de bloc alvéolo-capillaire.

La maladie rare est, le plus souvent, familiale, d'évolution lente.

Son aspect radiologique et pathognomonique est caractérisé par la présence de microlithes libres dans les alvéoles apparaissant comme un véritable nuage de sable diffus dans les deux champs pulmonaires.

BADGER, GOTTLIEB et GRAENSLER en ont rapporté un cas en 1955 avec désaturation en normocapnie.

LAGEZE, GALY et BRUNE, 1961, rapportent un cas avec désaturation mais hypercapnie et capacité vitale très abaissée.

On serait tenté de penser que la désaturation est plus en rapport avec une surface d'échange réduite plutôt qu'avec un épaissement de la membrane, mais nous n'avons pas trouvé de cas où a été mesuré le facteur de transfert.

5) L'hémosidérose pulmonaire primitive.

Maladie essentiellement de l'enfant avec poussées d'anémie associées à des hémoptysies ; elle est radiologiquement caractérisée par une miliaire dense à grains fins correspondant anatomiquement à un remplissage alvéolaire par les sidérocytes.

Trois cas observés histologiquement dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique du Professeur GALY montraient des lésions de fibrose pariétale discrète.

Nous ne possédons pas d'exploration fonctionnelle complète pour ces malades et il apparaît difficile de préciser, si à un moment donné de l'affection, il existe, ainsi que l'a rapporté SWIERENGA, un syndrome de bloc alvéolo-capillaire.

6) La protéinose alvéolaire.

Décrite par ROSEN, CASTLEMAN et LIEBOW qui publient 27 cas avec "dépôt de particules PAS positives et de matériel protéique floculeux riches en lipides dans la lumière des espaces aériens distaux". C'est une affection assez rare, dans laquelle il n'existe pas de fibrose pariéto-alvéolaire, cette absence étant indispensable au diagnostic histologique de l'affection.

Elle simule pourtant, par son évolution clinique et physiopathologique, les fibroses interstitielles diffuses les plus authentiques.

GAENSLER rapporte l'étude présentant :

- une conservation des réserves ventilatoires,
- une absence de trouble ventilatoire obstructif,

- une désaturation oxyhémoglobinée,
- une diminution de la capacité de diffusion.

Il semble d'ailleurs exister un parallélisme entre la restriction de la capacité vitale, la désaturation de repos et l'abaissement de la capacité de diffusion. L'évolution peut se faire vers une hypertension pulmonaire de type fonctionnel, c'est-à-dire sous la seule dépendance de l'hypoxie.

° °
°

Ce groupe représente des affections apparemment disparates dont l'unité est constituée :

- d'une part par leur aspect radiologique réticulaire,
- d'autre part grâce au fait qu'elles peuvent toutes déterminer un syndrome de bloc alvéolo-capillaire avec abaissement de la capacité de diffusion. Cependant, le mécanisme physiopathologique responsable de ces troubles fonctionnels n'est pas univoque et doit être interprété en fonction du contexte clinique des lésions anatomiques.

En effet, deux mécanismes physiopathologiques peuvent intervenir isolément ou en association :

- Un processus d'alvéolite entendu au sens large du terme, que le processus soit exsudatif comme c'est le cas dans l'oedème aigu, prolifératif comme on l'observe dans l'adénomatose, desquamatif comme dans la méthode de LIEBOW, oblitératif réalisé par la microlithiase endoalvéolaire, l'hémosidérose ou la protéinose alvéolaire ; oedémateux enfin dans les pneumopathies virales ou dans les miliaires tuberculeuses.
- Un processus éventuel vasculaire de diminution du temps de contact. L'exemple schématique étant représenté par la lymphangite métastatique avec vascularité.

CHAPITRE VI.

```
+++++  
+  
+ INTERET DE LA MESURE DE LA +  
+ CAPACITE DE DIFFUSION DANS L'ASTHME +  
+  
+++++
```

Par définition, l'asthme est une maladie réversible et il est logique de penser qu'il n'existe aucun trouble du transfert de l'oxyde de carbone dans toutes les formes d'asthme, aussi bien allergiques paroxystiques avec restitution ad integrum -les test étant positifs ou non- que dans les asthmes à dyspnée continue, voire même dans les états de mal.

C'est en effet ce que nous avons retrouvé chez 15 de nos malades se répartissant en 3 groupes.

Le premier de ces groupes est composé de 8 malades, chez lesquels on découvre, soit des tests allergiques positifs, soit des lésions O.R.L. avec polypose nasale, soit un mode de déclenchement infectieux bronchique.

Nous résumons dans le tableau I les données spirométriques et les rapports $\frac{DL, CO}{VA}$ trouvé et théorique.

Pour bien préciser la réversibilité du phénomène, nous indiquons pour chaque malade les données spirographiques après traitement.

° °
°

NOM	AGE	SEXE	CV	%	VEMS	%	$\frac{VEMS}{CV}$	$\frac{DL, CO}{VA}$	THEORIQUE
RAT...	51	M	2,65 4,83	78 134	0,72 2,46	26 90	25 51	4,2	4,94
CHA...	61	M	3,34	100	1,32	56	38	6,8	4,7
JEAN...	18	M	3,84 4,11	89 96	1,8 2,5	51 70	47 61	7,6	5,9
VIV...	32	M	4,11 4,14	98 99	1,71 2,07	52 63	42 50	5,22	5
PER...	29	F	2,7 3,12	91 105	1,56 1,86	65 77	58 59	4,9	5,6
FAU...	58	F	1,8 2,8	70 106	1,08 2,2	56 114	60 78	5,85	4,76
ALL...	59	F	1,7 3,07	67 118	0,78 2,13	41 111	45 70	6	4,74
OUA...	32	M	4,3 5,04	100 116	1,53 2,7	44 73	35 53	6,4	5,5

TABLEAU I

Le deuxième groupe est composé de 3 malades ayant présenté un état de mal asthmatique, le plus souvent il s'agit d'asthmes drogués aux sympathicomimétiques et ayant présenté dans deux de nos trois cas un aspect électrique de cœur pulmonaire aigu.

NOM	AGE	SEXE	CV	%	VEMS	%	ALEUDRINE	$\frac{VEMS}{CV}$	$\frac{DL, CO}{VA}$	THEORIQUE
IR...	33	M	3,09 4,41	71 101	1,14 2,25	33 65	+ 36 %	37 51	6,3	6,3
AD...	33	M	3,42 5,16	82 124	1,68 4,11	51 124	+ 34 %	49 80	7,4	5,5
MAU...	38	F	2,85 2,85	126 126	1,50 2,16	86		53 77	5,9	5,27

TABLEAU n° II

Le troisième groupe est composé de 4 malades présentant un asthme à dyspnée continue.

NOM	AGE	SEXE	CV	%	VEMS	%	ALEUDRINE	$\frac{VEMS}{CV}$	$\frac{DL, CO}{VA}$	THEORIQUE
MAU...	55	M	3,5 4,2	70 83	1,7 2,5	47 69	+ 18 %	48 60	4,8	4,8
MAU...	67	M	2,07 3,21	67 103	0,66 2,43	31 114	+ 50 %	32 76	3,6	4,5
SCA...	52	M	3,03 3,72	83 102	1,68 2,4	61 87	+ 37 %	55 64	4,2	4,95
MAU...	46	M	4,4 3,7	100 84	1,2 2,4	36 65	+ 33 %	38 65	7,6	5

TABLEAU III

C'est essentiellement dans ce groupe que la recherche de l'absence de trouble du transfert de l'oxyde de carbone prend toute son importance.

En effet, une fois notées cliniquement les variations de la dyspnée, une fois objectivée radiologiquement l'absence de raréfaction, nous n'avons noté que dans trois de ces observations un test à l'Aleudrine franchement positif et permettant d'espérer par un traitement intensif une réversibilité du syndrome obstructif.

Par contre, une de nos observations ne présentait qu'un test modérément positif à l'Aleudrine. C'est ici que la mise en évidence d'une capacité de diffusion normale nous impose, comme le test à l'Aleudrine, un traitement débloquent par les corticoïdes en perfusion intra-veineuse, parfois doublé par l'ACTH et même la pyrétothérapie.

Cependant, l'inverse n'est pas vrai et nous avons des malades présentant des arguments cliniques, radiologiques et un test à l'Aleudrine positif et qui pourtant n'ont pas été débloqués.

De rares travaux ont été faits sur l'asthme. Nous n'avons connaissance que de ceux de BATES qui par "steady state" méthode (ss DCO) a comparé les capacités de diffusion des malades asthmatiques avec les malades emphysémateux. Il est à signaler cependant que tous ces asthmes étaient "allergiques".

La moyenne de capacité de diffusion de l'oxyde de carbone s'établit à 19,7 ml/min/mmHg pour les asthmatiques et à 6,6 pour les emphysémateux.

Ainsi, la mesure de la capacité de diffusion apparaît comme un examen intéressant dans l'asthme, surtout quand cette maladie prend l'apparence d'une dyspnée continue et la normalité de la diffusion impose un traitement énergique dont il fait connaître cependant les limites.

CHAPITRE VII.

+++++ L'ETUDE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LA +++++ BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE DE L'ADULTE +++++

Ce terme de bronchopneumopathie chronique obstructive de l'adulte est un terme générique, dans lequel rentre :

1) Des éléments cliniques

- La DYSPNEE est du type variable, le plus souvent d'effort mais s'accroissant au cours de l'évolution avec parfois crises paroxystiques asthmatiformes.
- La TOUX et l'EXPECTORATION manquent parfois, elles évoluent sur un mode chronique, à recrudescence saisonnière. Lorsqu'ils existent, ces deux symptômes peuvent précéder, succéder ou coïncider avec la dyspnée.

2) Un élément spirométrique

TOUS les malades présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive présentent, par définition, un trouble ventilatoire obstructif irréversible ou incomplètement réversible.

Cette irréversibilité doit être marquée :

- non seulement par un test à l'Aleudrine négatif,
- mais encore, en l'absence de contre-indication générale, par la constance du trouble ventilatoire obstructif après un traitement corticoïde intraveineux d'épreuve de 10 jours.

3) Un élément évolutif avec hypertension artérielle pulmonaire et coeur pulmonaire chronique d'apparition progressive.

Par contre, il existe des éléments variables.

Certains cliniques, ainsi que l'ont montré NASH & Collaborateurs (1965), BURROWS & Coll. (1966), P. GALY (1967) qui isolent deux types de malades différents

- les uns de poids au-dessus de la moyenne, à bronchorrhée ancienne, à signes auscultatoires de bronchite,
- les autres maigres, dyspnéiques avant d'être tousseurs, à respiration lointaine.

D'autres éléments sont anatomiques. OGILVIE (1959), BATES et CHRISTIE (1964), BURROWS & Coll. (1966).

- Soit découverte d'emphysème destructif et diffus, selon les critères de LAENNEC avec distension pulmonaire et destruction des structures aériennes,
- soit, au contraire, emphysème relativement discret.

P. GALY, J. BRUNE, T. WIESENDANGER et A. BRUNE (1967) ont repris les données radiologiques et de la mesure de la capacité de diffusion pour essayer de mettre en évidence, d'une façon précoce, les lésions anatomiques d'emphysème.

Leur sélection fut rigoureuse et porte sur 123 malades présentant une broncho-pneumopathie obstructive pure.

Ainsi : les asthmatiques,

les pneumoconiotiques,

les tuberculeux,

les bronchectasiques,

les sujets atteints de sarcoïdose,

les dyskinétiques bronchiques,

les maladies cardiaques, IVG ou CPC,

et les malades présentant une affection pariétale responsable d'un élément restrictif associé ont-ils été exclus de cette étude.

Les 123 malades (121 hommes et 2 femmes) dont l'âge moyen se situait entre 50 et 70 ans, présentaient radiologiquement :

Pour 38 d'entre eux, des signes d'emphysème diffus, c'est-à-dire :

- des signes de distension avec blocage de l'air appréciés,

- . sur l'abaissement des diaphragmes et leur aplatissement avec décollement de la pointe du coeur et ouverture de l'angle sternophrénique.
- et des signes de raréfaction de la trame plus ou moins diffus avec :
 - . signe de SIMON marqué par une artère pulmonaire grêle de la partie moyenne du champ pulmonaire contrastant avec un calibre augmenté de cette artère à son origine. Ceci dans les raréfactions diffuses.
 - . contraste entre les zones hyperclaires raréfiées et les zones normales, dans les raréfactions localisées. Cette constatation pouvant être doublée par une scintigraphie pulmonaire objectivant des zones d'hyporadioactivité.

Ainsi 31 % des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte présentent des signes radiologiques d'emphysème.

Pourtant 78 malades, soit 61 % des cas examinés présentaient un abaissement de $\frac{DL,CO}{VA}$. Et cet abaissement a été trouvé d'un taux d'au moins 10 % par rapport aux chiffres théoriques de BURROWS.

Le critère de sélection des malades était renforcé par l'étude uniquement du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$. En effet, par suite de la distension pulmonaire, la somme des volumes inspirés et du volume résiduel est élevée, et entraîne ainsi une augmentation du chiffre absolu de DL,CO.

Il apparaît ainsi, comme l'ont déjà rapporté TURLBECK, FRASER et BATES (1965), VANDROUX et GREGOIRE (1964) que la mesure de la capacité de diffusion est un excellent test fonctionnel d'emphysème.

L'ensemble des auteurs ayant fait des études sur les insuffisants respiratoires obstructifs n'ont pas toujours précisé les critères de sélection clinique, aussi la comparaison du travail du laboratoire avec les travaux de OGILVIE & Coll. (He COSB 1957), MARSCHALL (SS DCO, 1958), STEPHEN & Coll. (1964) reste difficile.

Des études récentes montrent les corrélations entre les deux méthodes principales de mesure de la capacité de diffusion : régime stable et inspiration unique. THOMSON & Coll. (1964) arrive à la conclusion que la capacité de diffusion

est toujours trouvée plus basse par la méthode en "steady-state" que par la méthode en inspiration unique, cette constatation n'apportant que plus de valeur aux chiffres trouvés bas dans le laboratoire.

Ainsi les corrélations entre les données de la diffusion et les données radiologiques permettaient de distinguer 3 groupes de malades.

	Signes radiologiques	DL,CO/VA	nombre de malades	%
Groupe I	+	abaissée	35	28
Groupe II	0	normale	42	25
Groupe III	0	abaissée	43	36

Seuls 3 malades ne peuvent s'intégrer dans un groupe, présentant des signes radiologiques sans abaissement de la diffusion.

Ainsi, peut-on conclure sur l'étude des bronchopneumopathies chroniques obstructives que :

- Tout malade présentant des signes radiologiques d'emphysème a un rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ abaissé (sauf trois).
- Tout malade avec un rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ normal ne présente pas de signe radiologique d'emphysème (sauf trois).

C'est ce troisième groupe discordant qui paraît le plus intéressant, d'autant que l'on sait qu'il peut exister un emphysème anatomique important et diffus avec radiographie normale. Cette théorie possible chez nos malades semble être appuyée par les données de la scintigraphie pulmonaire avec réduction de la radioactivité chez 7 d'entre eux.

Ainsi, la capacité de diffusion pulmonaire apparaît-elle comme une technique d'exploration fonctionnelle respiratoire particulièrement adaptée, chez ces malades, à l'étude des lésions emphysémateuses.

CHAPITRE VIII.

+++++
+ VALEUR DE LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION +
+ DANS CERTAINES FORMES D'EMPHYSEME BULLEUX +
+ +++++

L'interprétation d'un abaissement de la capacité de diffusion en présence d'un emphyème radiologiquement bulleux est différente de celle observée dans le cas d'un emphyème non bulleux.

Il semble que la présence de bulles ventilées puisse expliquer la constatation d'un abaissement du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ sans qu'il existe pour autant des lésions emphysémateuses diffuses.

Il est facile de comprendre qu'une volumineuse bulle d'emphyème ventilée puisse être responsable d'un abaissement du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$, même si le reste du parenchyme est sain. C'est là que réside l'explication de la normalisation, après intervention, du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$, chez deux malades présentant un emphyème bulleux du type bilatéral et progressif décrit par PRICE et TEPLICK, débutant dans les apex et progressivement dans le sens apico-caudal (P. GALY, 1966).

Nous rapportons brièvement ces deux observations :

- La première concerne un homme de 39 ans, présentant :

- . une hyperclarté des 2/3 supérieurs du poumon gauche, limitée à sa partie inférieure par un fin liseré concave vers le haut permettant d'affirmer une cavité bulleuse,
- . une image hydroaérique du lobe supérieur droit, correspondant à une infection de la bulle d'emphyème pré-existante et responsable d'un syndrome fébrile avec expectoration purulente. Le traitement antibiotique amenant d'ailleurs secondairement la diminution de la bulle infectée jusqu'à sa fermeture complète.

Les données fonctionnelles, gazométriques et de la capacité de diffusion sont rapportées dans le tableau ci-après.

L'angiographie pratiquée montre l'absence de vascularisation dans les 2/3 supérieurs du poumon gauche avec refoulement de l'ensemble des vaisseaux à la base.

L'intervention proposée fut réalisée par le Professeur JAUBERT DE BEAUJEU et consista en une résection avec capitonnage de deux bulles lobaires supérieures gauches.

Les données fonctionnelles gazométriques et de la capacité de diffusion post opératoires sont également rapportées dans le tableau sous-jacent.

M. G... 39 ans	CV	VEMS	$\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$	VR	$\frac{\text{VR}}{\text{CT}}$	SaO ₂		PaCO ₂		DL,CO	$\frac{\text{DL,CO}}{\text{VA}}$
						repos	effort	repos	effort		
Avant intervention	2,94	1,68	56 %	1,74	37 %	94,5	94,5	40	30	18,42 (22,8)	4,5 (5,3)
Après intervention	4,50	2,85	63 %	2,2	33 %	95	94	34	27	28,6	5,4

TABLEAU I

- La deuxième observation concerne un homme de 26 ans présentant radiologiquement une hyperclarté des deux lobes supérieurs avec tassement du parenchyme sous-jacent, ce phénomène s'aggravant sur les films successifs pris à 6 mois d'intervalle.

Nous rapportons dans le tableau ci-après les données fonctionnelles de ce malade dyspnéique, dont l'angiographie avait montré l'absence de vascularisation des deux lobes supérieurs avec refoulement des vaisseaux à la base.

En raison de la bilatéralité des lésions, l'intervention de capitonnage après résection des bulles fut pratiquée en 2 temps. Nous indiquons dans le tableau suivant les données fonctionnelles après chacune des interventions.

M. M... 26 ans	CV	VEMS	$\frac{VEMS}{CV}$	VR $\frac{VR}{CT}$		SaO ₂		PaCO ₂		DL, CO	$\frac{DL, CO}{VA}$
						repos	effort	repos	effort		
Avant intervention	2,3	1,14	50	1	33 %	96	90	30	38	13,4 (22,8)	4,8 (5,6)
Après 1ère intervention	2,55	1,56	61			97,5	95	37	44		
Après 2ème intervention	2,76	2,3	78	2	42 %	96,5	95	38	30	24,25	5,6

TABLEAU II

Ainsi ces deux malades, déjà publiés par P. GALY, M. JAUBERT DE BEAUJEU, J. BRUNE et C. DEJOUR, présentaient de volumineuses bulles sous-tension avec collapsus du parenchyme sous-jacent. La capacité de diffusion avait été trouvée abaissée, tant en valeur absolue que rapportée au volume alvéolaire.

L'indication d'exérèse de ces bulles avait été posée en raison de la mise en tension et il fut constaté après l'intervention une normalisation du test de transfert de l'oxyde de carbone.

Dans ces deux observations, l'abaissement de la capacité de diffusion et de

son rapport au volume alvéolaire était le témoin d'un effet espace mort localisé. La résection chirurgicale des bulles supprime cet effet espace mort et normalise la capacité de diffusion.

Il semble que l'on puisse affirmer que si devant un tel type d'emphysème bulleux, la capacité de diffusion est trouvée normale, c'est que deux conditions sont remplies :

- d'une part, il n'existe pas de lésions emphysémateuses diffuses,
- d'autre part, il n'existe pas de ventilation efficace des bulles.

Par contre, l'inverse n'est pas vrai en ce sens que dans cette forme d'emphysème un abaissement de la capacité de diffusion peut être aussi bien sous la dépendance d'une diffusion des lésions emphysémateuses, que d'une ventilation conservée de bulles plus ou moins localisées.

CHAPITRE IX.

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE TARDIVE DES TUBERCULEUX GUERIS

Notre expérience repose sur quinze mesures de capacité de diffusion chez des sujets anciens tuberculeux guéris cliniquement et bactériologiquement de leur tuberculose, habituellement par la conjonction des méthodes de collapsothérapie médicale ou chirurgicale associées, pour certains, à une antibiothérapie spécifique.

Tous ces malades présentaient des séquelles radiologiques importantes de leur tuberculose.

- Soit à type de rétraction majeure des lobes supérieurs avec ascension des hiles, aspect en pluie des branches artérielles pulmonaires et hyperclarté des lobes inférieurs dont on discute la nature exacte : distension compensatrice ou lésions véritablement emphysémateuses destructives.
- Soit à type de séquelles pariétales de thoracoplastie, de pneumothorax, intra ou extra-pleural, uni ou bilatéral.

Tous ces malades étaient des insuffisants respiratoires dyspnéiques au moins à l'effort et avaient été hospitalisés pour bilan de cette insuffisance respiratoire.

Du point de vue ventilatoire :

- 3 présentaient un trouble ventilatoire restrictif pu sous la dépendance des séquelles pariétales, elles-mêmes en rapport avec la thérapeutique de la tuberculose, sans participation bronchique. Dans ces trois cas, le rapport

	$\frac{DL,CO}{VA}$ trouvée	$\frac{DL,CO}{VA}$ théorique	$\frac{CV \%}{CV th}$	$\frac{VEMS \%}{VEMS th}$	$\frac{VEMS}{CV}$	SYNDROME GAZOMETRIQUE
1	5,8	5,24	67	65	74	Resaturation d'effort en normocapnie
2	4,6	4,7	43	43	73	Hypoventilation alvéo- laire globale
3	4,7	5,1	34	35	79	"
4	9,5	5,5	51	29	40	"
5	4,6	4,7	52	30	50	"
6	5,2	4,7	61	43	50	Resaturation d'effort en normocapnie
7	4,3	4,35	80	55	47	"
8	4,5	4,9	96	78	62	Normal
9	4,22	4,91	40	27	49	Resaturation d'effort en normocapnie
10	4,15	4,9	41	26	49	Hypoventilation alvéolaire globale
11	1,4	4,5	59	21	24	"
12	2,59	4,73	85	45	39	Désaturation d'effort en normocapnie
13	3,81	4,55	73	22	21	Resaturation d'effort en normocapnie
14	3,01	4,67	63	48	55	"
15	3,1	4,8	34	27	59	Normal

$\frac{DL,CO}{VA}$ a été trouvé normal (observations n° 1 à 3).

- 12 présentaient un trouble ventilatoire mixte, à prédominance restrictive ou obstructive, lui-même sous la dépendance d'une part des lésions pariétales, pour la partie restrictive et, d'autre part, de lésions bronchiques ou éventuellement emphysémateuses pour la partie obstructive.

C'est précisément pour l'appréciation de l'importance des lésions emphysémateuses que la mesure de la capacité de diffusion est intéressante chez ces malades.

Dans les 12 malades de ce groupe :

- . 5 ont un rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ normal (observations 4 à 8),
- . 7 ont un rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ abaissé (observations 9 à 15).

Ces sept derniers malades présentaient tous à l'étude des clichés radiographiques, d'indiscutables raréfactions de la trame secondaire que nous interprétons comme emphysémateux.

Il semble donc que la mesure de la capacité de diffusion rapportée au volume alvéolaire soit intéressante dans les insuffisances respiratoires des tuberculeux guéris, pour apprécier ou suggérer l'existence ou non de lésions anatomiques d'emphysème.

CHAPITRE X.

INTERET DE LA DL,CO DANS LES SARCOIDOSES PULMONAIRES

A l'occasion de la IVème Conférence Internationale sur la Sarcoïdose, il nous a été donné de reprendre l'étude de 31 cas de sarcoïdose explorée au laboratoire, affection définie selon STILZBACH :

- par un syndrome clinique compatible,
- par la présence de lésions de granulome épithélioïde non caséux, disséminées dans divers organes,
- par l'absence d'étiologie connue ou mieux déterminée.

Nous avons suivi une classification en 4 groupes radiologiques de la sarcoïdose :

- Groupe I composé de malades porteurs d'adénopathies médiastinales sans atteinte parenchymateuse pulmonaire radiologiquement évidente,
- Groupe II avec images réticulo-nodulaires diffuses (avec ou sans adénopathies associées),
- Groupe III composé de formes macro-nodulaires plus ou moins massives ou conglomératives, mais sans signes de fibrose rétractile du point de vue radiologique.
- Groupe IV où se groupent les formes avec fibrose radiologique, c'est-à-dire présence d'atrophie parenchymateuse, localisée post-atélectasique, associée ou non à des images d'hyperclarté : formes scléro-emphysémateuses.

° °
°

Cette classification apparaît un peu différente des classifications jusque-là

données en trois stades -telles que les classent BASSET, GEORGES et TURIAF (1966) dans l'étude des anomalies des échanges alvéolo-capillaires ou SVANBORG- ou en 5 étapes de 0 à 4 (les formes 1 correspondant aux adénopathies hilaires, 2 à l'association adénopathies et infiltration, 3 à l'infiltration pulmonaire seule et à des formes avec fibrose radiologique).

Le diagnostic a été vérifié par biopsie dans 20 cas sur 31.

14 fois par biopsie de Daniels,

4 fois par biopsie des éperons bronchiques,

2 fois par biopsie d'un ganglion périphérique inguinal ou épitrachéen.

Pour les 11 cas restants :

2 fois la biopsie n'a pas été pratiquée,

dans les 9 autres, le Daniels a été négatif, mais d'allure clinique tout à fait confirmative et compatible avec le diagnostic de sarcoïdose.

Le groupe I radiologique réunit les formes avec lymphomes hilaires bilatéraux, sans lésions parenchymateuses radiologiquement décelées. La plupart des atteintes de lymphome hilaire bilatéral sarcoïdosique sont dépistées par un examen systématique vrai. La grande majorité de ces malades ne sont pas dyspnéiques et n'ont pas fait l'objet d'exploration fonctionnelle complète systématique. Ceci explique le faible pourcentage des cas étudiés sur l'ensemble des cas observés dans le service (plus des 2/3 de l'ensemble des cas de sarcoïdose).

Nous en rapportons cependant 7 cas ayant eu une mesure de la capacité de diffusion.

Notons que ces 7 sujets présentent une exploration fonctionnelle normale avec une valeur moyenne du rapport capacité vitale sur capacité vitale théorique de 98,5 %, un rapport $\frac{\text{VEMS}}{\text{VEMS th.}}$ de 98 %.

La gazométrie objective dans quatre cas une alcalose respiratoire compensée.

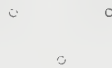
Le rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ a été trouvé normal dans tous les cas sauf deux.

SVANBORG a étudié 11 malades dans son groupe, il objective que la compli-
ance pulmonaire était diminuée chez 6 et la résistance des voies aériennes augmentée
chez 2. La mesure de la capacité de diffusion (ss DLCO) était diminuée au re-
pos comme à l'exercice. Mais, ajoute cet auteur, la baisse de DL,CO à ce stade
est moins prononcée, quand elle est rapportée au volume pulmonaire, elle peut
s'expliquer par une diminution de la surface de diffusion.

En effet, il peut exister une réduction dans la capacité vitale ainsi que le
montrent SVANBORG et MARSHALL (He CO S.B.).

BASSET, GEORGES et TURIAF (He CO S.B), sur 17 malades explorés dans ce groupe,
avant tout traitement, trouvent une valeur moyenne de 25 ml/min/mmHg, soit 90 %
de la valeur théorique, calculée d'après la table de Mc GRATH, c'est-à-dire une
différence non significative. Cependant, 6 de leurs cas étaient franchement patho-
logiques et l'étude séparée des composantes membranaire (DM) et vasculaire (VC)
montre que le facteur déterminant de l'altération de DL est une réduction du fac-
teur de membrane.

Ces auteurs poursuivent leur étude sur les malades traités et obtiennent dans la
quasi totalité des cas une normalisation des valeurs de diffusion considérées
comme pathologiques.



Le groupe II répond à des formes avec image réticulomicronodulaire diffuse, avec
ou sans adénopathie associée; il comprend dans notre statistique 14 cas:

10 hommes et 4 femmes dont l'âge moyen est de 41 ans (âges extrêmes de
15 à 65 ans).

Dans 7 cas, l'image a été vue par dépistage systématique, mais dans 7 cas, c'est
une dyspnée d'effort ou des manifestations de toux qui ont amené le malade à con-
sulter.

Du point de vue spirométrique, l'ensemble des valeurs pour tous nos malades est normal, sans syndrome restrictif (le rapport capacité vitale sur capacité vitale théorique étant en moyenne de 85 %), sans syndrome obstructif (le coefficient de Tiffeneau restant lui aussi dans les limites de la normale, sauf chez 2 de nos malades, respectivement âgés de 58 et 65 ans).

Par contre, au point de vue gazométrique, nous avons rencontré d'une façon constante une alcalose respiratoire compensée au repos.

Ce phénomène traduisant une hyperpnée chronique a été signalé par COURNAND et lui paraît provenir d'une excitabilité anormale des tensio-récepteurs intrapulmonaires. Sans doute est-ce là le fait de la présence des lésions granulomateuses.

Nous avons également observé, dans certaines de nos observations, une désaturation oxyhémoglobinée légère au repos avec resaturation d'effort. Ce phénomène est plus accusé dans certaines observations (n° 1, 7) mais également présent dans les observations 5,6,10 et 14.

Ces 6 malades présentaient une exploration spirométrique normale avec une moyenne de CV supérieure à 85 % (87,8 %), un volume expiratoire maximum/seconde de 82,6 % de sa valeur théorique, un rapport de Tiffeneau moyen de 72,6 %.

Toutes les DL,CO étaient normales, sauf une (observation n° 1, abaissée de 15 %) mais les rapports $\frac{DL,CO}{VA}$ de tous ces malades étaient normaux.

Il est possible que ces lésions broncho-parenchymateuses inégalement réparties n'atteignent pas une diffusion suffisante pour modifier le rapport de Tiffeneau mais puissent expliquer la désaturation de repos.

Dans une observation (n° 4), une désaturation à l'effort pose le problème de l'évolution vers la fibrose interstitielle des sarcoïdoses parenchymateuses.

Un travail de P. GALY et LHEUREUX rapporté au Congrès de 1964 sur les fibroses en a montré la rareté, ce qui reflète bien l'opinion de nombreux auteurs, tels COURNAND, sur la question.

Cette observation concerne le cas d'un homme, M. C..., âgé de 35 ans (6.673) présentant une miliaire.

Cette miliaire sarcoïdique avait été découverte en 1959, lors d'un accident vasculaire cérébral. Ce n'est que 3 ans après et au cours du nettoyage de la miliaire qu'est apparue la dyspnée.

Ce diagnostic de sarcoïdose a été vérifié par biopsie de Daniels et au cours de cette évolution sont apparues des manifestations neurologiques avec des signes méningés.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montra un syndrome restrictif discret avec un rapport capacité vitale sur capacité théorique de 75 %. Le rapport de Tiffeneau est toujours resté aux alentours de 75 %.

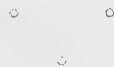
Alors que les gaz du sang étaient normaux en 1960, deux ans après, et au décours du nettoyage de sa miliaire, la saturation oxyhémoglobinique de 94 % au repos est tombée à 90 % en hypocapnie, après un effort de 85 watts en dix minutes, la DL_{CO} était normale. Il existait une alcalose respiratoire compensée.

L'interprétation de cette désaturation d'effort en normocapnie, en présence d'une DL_{CO} normale, est difficile à interpréter comme correspondant à une fibrose diffuse.

Il pourrait s'agir de troubles de ventilation perfusion, s'augmentant à l'effort du fait d'une perte d'élasticité régionale du parenchyme pulmonaire à la suite de l'évolution des lésions sarcoïdiques.

Enfin, depuis sa poussée évolutive de sarcoïdose en 1960-1962, ce malade mène une activité professionnelle sub-normale.

Il est à noter que ce phénomène est retrouvé, quoique moins accentué dans l'observation n° 2 concernant un jeune homme de 15 ans.



SVANBORG étudia 11 malades de ce groupe, MARSHALL 9 malades, HAMER 13 malades. En effet, dans la discussion bibliographique, il est logique, vu notre classification radiologique légèrement différente de faire une étude globale.

Dans leurs études, il semble qu'à part quelques exceptions il y a un agrément

général sur les faits que les malades de ce groupe sont caractérisés par les modifications suivantes :

Tous les volumes pulmonaires statiques sont réduits quoique le rapport du volume résiduel à la capacité totale peut être élevé puisque la capacité vitale est proportionnellement plus abaissée que le volume résiduel. Ceci n'apparaît pas nettement dans nos observations. Sur 17 malades, la moyenne de la CV est de 93 % de la théorique.

SVANBORG a noté une diminution de la compliance pulmonaire en relation avec la taille. MARSHALL considère que cette diminution est proportionnelle à la diminution du volume pulmonaire en opposition à SVANBORG qui trouvait que, chez la plupart de ses malades, cette diminution était plus basse qu'il ne pouvait être prédit sur la base de la capacité vitale mesurée ou la capacité résiduelle fonctionnelle.

COURNAND insiste sur l'hyperventilation chronique de ces malades.

Notre groupe de sarcoïdoses parenchymateuses macronodulaires sans signe de fibrose rétractile radiologique comprend 5 malades : 4 femmes et 1 homme, présentant soit un aspect en ailes de papillon, soit une image en lacher de ballon, mais sans aucun aspect de fibrose et de rétraction du type atélectasique.

L'examen spirométrique est strictement normal pour quatre, le cinquième présentait un syndrome obstructif avec $\frac{VEMS}{CV}$ à 64 %.

Quatre de nos malades ont eu une exploration gazométrique ; ils présentaient tous :

- d'une part, une alcalose respiratoire compensée,
- d'autre part une désaturation de repos légère avec resaturation d'effort.

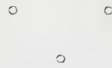
Dans un cas, la valeur de la DL_{CO} fut trouvée abaissée à 48 %, mais le rapport

SARCOIDOSES

NOM	SEXE	AGE	C.V.	%	VEMS	%	VEMS CV	V.R.	V.R. C.T.	REPOS			
										SAO2	pH	pCO2	CO2 tot.
GROUPE I													
1) NAV..	F	19	3,03	101	2,55	103	84	0,75	19	97	7,425	35,3	52,5
2) CAS..	M	23	4,92	98	3,72	93	75	1,11	18	96	7,435	37,5	57,1
3) ROB..	F	24	3,6	110	3,15	117	87	0,65	15	97	7,405	35,1	49,9
4) GOY..	M	18	6,15	98	5	93	81	1,89	24	97	7,445	37,5	58,3
5) DEP..	M	24	4,92	88	4,17	93	85	1,12	18,5	97,5	7,38	34	45,4
6) MIR..	M	34	4,89	83	3,3	72	67	3,41	41	96	7,385	36,5	49,8
7) PAV..	F	54	1,92	111	1,53	115	80	0,48	20	-	7,45	32	50,3
GROUPE II													
1) VIL..	F	30	2,46	79	1,8	73	73	0,94	28	94,5	7,42	32,6	47,8
2) MAC..	M	15	3,24	90	2,97	99	92	1,23	27	97	7,47	36,6	50
3) BAU..	F	30	2,79	111	1,89	97	68	1,42	34	96	7,38	38	52
4) COT..	M	35	2,58	67	2,1	72	80			94	7,38	36,4	49,6
5) ROQ..	M	41	2,76	82	1,8	73	68	1,04	27	96	7,41	38	54
6) DES..	M	30	3,87	88	2,7	76	70	2,39	38	95	7,41	33,3	48
7) CHO..	M	51	3,12	89	2,49	94	80	2	39	92	7,43	34	51
8) TEN..	F	23	2,64	81	2,4	89	91	1,33	34	97,5	7,38	31,5	42,4
9) VIR..	F	34	3,9	114	3,18	119	81	1,3	24	98	7,405	36	51
10) RAY..	M	29	4,59	101	3,51	97	72	0,7	14	96,5	7,42	33,7	49,5
11) MIS..	M	58	3,93	89	2,34	75	60	2,04	34	98	7,41	36,4	52,4
12) BOU..	M	32	4,44	85	3,54	88	80	0,45	9	97	7,44	30,9	47,4
13) AGG..	M	65	3,42	103	1,08	74	49	1,35	36	93,5	7,405	29,9	42,7
14) DEA..	M	35	3,48	79	1,59	77	76	0,71	15	88	7,485	29,7	50,6
GROUPE III													
1) TAN..	F	43	2,49	93	1,59	79	64	1,67	40	95	7,425		49,3
2) ROW..	F	25	2,85	110	2,4	115	85	0,88	24,5	95,5	7,40	33,2	46,7
3) BOB..	M	23	5,45	100	4,7	118	87	2,25	29				
4) HER..	F	36	1,83	100	1,29	91	71	0,9	33	95	7,395	34	47,4
5) POY..	F	42	2,88	140	2,5	150	86	0,85	22	94	7,44	29,2	46
GROUPE IV													
1) AMO..	F	58	1,5	68	1,08	66	72	1,08	42	96,5	7,395	37,6	52,4
2) DUBB..	M	50	2,64	75	2,1	75	80	1,7	30	94	7,43	32,6	49
3) DIA..	M	50	2,71	75	1,5		55	1,7	39	96	7,50	30	43,5
4) CAS..	F	36	1,56	68	0,9	53	60	0,9	37	98	7,435	29,8	45,3
5) LAC..	M	46	3,2	80	1,86	61	58	1,4	31	95			51,3
6) PAR..	M	42	2,49	64	1,23	41	50	0,8	23	94	7,40	38	53,5
7) FRA..	M	50	3,2	97	1,44	65	53	2,2	40	96	7,40	38	53,5

EFFORT				Valeur effort	D L C O trouvée	D L C O théorique	D L C O VA trouvée	D L C O VA théorique	Biopsie
BaO2	pH	pCO2	CO2 tot.						
98	7,40	35,3	49,6	50 W/10'	21,86		6,7	5,93	0
97	7,40	36,5	51,3	100 "	27,2		4,8	5,81	+
97,5	7,34	33,3	41,1	50 "	17,8		5,87	5,8	0
97	7,395	30,7	42,8	75 "	33,8		5	5,95	0
98	7,335	28,5	34,8	110 "	31,25		6,6	5,8	+
98	7,35			50 "	38,49		5,77	5,48	+
					13,3		8	4,9	+
97,5	7,41	29,9	43,1	50 "	16,8	22,1	5,4	5,6	0
94,5	7,35	31	39,5	70 "	34	25,5	8,7	6,05	+
98	7,35	32,6	41,2	50 "	19,5	20,7	5,26	5,3	+
90	7,26	40	42	85 "	22,6	22	6,3	5,3	+
96,5	7,36	34,6	44,6	50 "	23,7	22,8	6,9	5,27	+
98	7,36	31	40	75 "	45,4	28,3	8	5,6	0
94	7,35	33	42	6 étages	24,9	23,9	5,5	4,97	0
99	7,30	28,7	32,5	50 W/10'	18,9	20,8	6,34	5,8	+
98,5	7,42	32,1	46,9	50 "	27,3	22	5,64	5,4	0
98	7,29	30,5	33,7	50 "	23,6	24	5,6	5,6	+
98	7,35	31,4	46,1	50 "	30	28	5,5	4,76	+
99	7,39	26	37,2	80 "	27,2	26,8	6,2	5,4	+
92	7,35	27,4	34,6	70 "	21,9	N	5,3	4,6	+
91	7,40	-	40,6	70 "	22	N	5,4	5,5	0
94,5	7,415		48,8	50 W/10'	27,02		7,86	5	+
97,5	7,41	26,6	38,3	50 "	20,5	21,1	6,3	5,7	0
					45,3	31	8	5,8	+
98	7,41	33,1	47,7	25 "	11	20,79	5,76	5,4	+
95	7,43	30	46	50 "	26,4	18,2	7,9	5,2	0
96,5	7,385	37,3	50,8	30 "	12,4	18,21	5,2	5,4	0
94	7,37	34	45	50 "	19,6	23	4,8	4,8	+
87	7,37	33	43,6	70 "	17,8	24,2	4,6	5	+
99	7,405	27,7	39,5	40 "	16	18	8,18	5,3	+
98,5			40	35 "	19,4	22,8	5,24	5,12	+
98,5	7,42	36,1	50,7	35 "	14,23	26,4	5,1	5,24	+
96	7,40	38	53,5	50 "	28,9	18	5,7	5,6	+

$\frac{DL,CO}{VA}$ était normal.



Groupe IV de fibroses radiologiques de formes scléro-emphysémateuses.

Nous avons 7 dossiers correspondant à ce type, où la biopsie a été confirmative dans 6 cas sur 7.

L'âge moyen de ces 7 malades : 5 hommes et 2 femmes, était de 49 ans (âges extrêmes 36 et 59 ans).

Dans tous les cas, nous avons trouvé un trouble ventilatoire obstructif prédominant. Cependant, nous avons noté un certain trouble restrictif, objectivé par la baisse du rapport capacité vitale sur capacité vitale théorique qui était à 75 % en moyenne (dans un cas seulement, il était normal à 97 %).

Dans 5 cas sur 7, le rapport $\frac{VEMS}{CV} \times 100$ était en-dessous de 60 %.

L'étude gazométrique pratiquée dans tous les cas nous a montré une alcalose respiratoire compensée. Il existait au repos une légère désaturation oxyhémoglobinique qui s'aggravait à l'effort dans un cas.

La mesure de la capacité de diffusion a été faite chez ces 7 malades. Dans un de ces 7 cas, la DL,CO était restée tout à fait normale alors que la maladie évoluait depuis plus de dix ans.

Dans les 5 autres cas, elle est abaissée respectivement de 47, 33, 29, 15 et 10 %, mais dans tous les cas sauf un, le rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ était normal. Cette exception avait un abaissement de 8 %.

Cette observation est intéressante car il s'agit d'un malade suivi depuis près de 7 ans, dont l'image en ailes de papillon a évolué vers une rétraction progressive scléro-emphysémateuse.

Spirographiquement, on peut noter très tôt dans l'évolution un abaissement

de son rapport de Tiffeneau à 55 %, une légère élévation de son $\frac{VR}{CT}$ à 39 %.

La saturation oxyhémoglobinique de 96 % au repos passe à 87 % après 70 watts pendant 10 mn.

La DL,CO est amputée de 30 % et $\frac{DL,CO}{VA}$ de 8 %.

Ce malade mène une vie professionnelle pratiquement normale.

° °

°

Ainsi, sur ces 24 observations de sarcoïdose parenchymateuse (groupes II, III, IV), nous pouvons, malgré le nombre limité, apporter certaines données.

En premier lieu, la constante de l'alcalose respiratoire compensée que nous avons trouvée chez nos malades objective le retentissement des lésions pulmonaires que la radiologie nous montrait.

Sans savoir quel est le mécanisme exact qui intervient dans cette tachypnée, sans prétendre, faute d'évolution, que cette alcalose respiratoire compensée disparaît après nettoyage radiologique, il n'en demeure pas moins que ce trouble apparaît comme fondamental dans les sarcoïdoses, comme d'ailleurs au cours de diverses autres granulomatoses.

Cette alcalose respiratoire compensée authentifie la dyspnée ressentie par le malade et ceci même dans les cas où l'examen spirométrique et la capacité de diffusion ne montrent que des troubles minimes.

En deuxième lieu, nous avons été frappé par la discordance entre les signes radiologiques et les résultats de l'exploration fonctionnelle dans nos formes micro et macronodulaires sans fibrose.

Dans nos observations de formes macronodulaires où l'image radiologique est importante, l'exploration fonctionnelle ne montre que des troubles relativement minimes en dehors de l'alcalose respiratoire compensée.

Dans une de nos observations radiologiquement peu importante (stade 2B de la

fusion en steady state (ss DCO) en séparant les composantes membranaires et capillaires pulmonaires, montre une diminution de la DL_{CO} en fonction des stades de la maladie.

BASSET, GEORGES et TURIAF (He CO S.B) apportent une discussion sur 31 cas étudiés et répartis en 3 groupes radiologiques dont les 2 derniers correspondent à nos 24 cas.

Dans leur groupe d'infiltration parenchymateuse sans fibrose, ils étudient 25 malades dont la moyenne de diffusion est de 21 ml/min/mmHg, soit 81 % de la théorique, cette réduction étant le fait d'une atteinte tantôt isolée du volume capillaire, tantôt solidaire du facteur membrane, tantôt simultanée des deux composantes.

Ces auteurs objectivent dans le groupe avec fibrose que leurs 6 malades présentent un abaissement de la diffusion à 48 % de la théorique.

Enfin, la compliance est notée abaissée, mais l'ensemble des réductions est proportionnel à la réduction des volumes.

Ainsi, nous apparaissions en discordance avec les chiffres de réduction de la capacité de diffusion notés par MARSHALL (54 %), SVANBORG (62 %), Mc CLEMENT (62 %), STONE (54 %) et HAMER (73 %), mais en concordance avec la statistique d'ISTAEL-ASSELIN (He CO S.B) qui objective 13 % d'abaissement.

Cela tient probablement au fait déjà indiqué dans notre chapitre chez les sujets normaux que nos calculs des valeurs théoriques sont faits d'après les tables de BURROWS et non pas d'après les tables d'OGILVIE, de WILLIAMS ou de Mc GRATH, comme le pratiquent beaucoup d'auteurs.

En outre, il faut considérer que de nombreuses publications ne parlent que d'un abaissement de la capacité de diffusion sans rapporter cette capacité au volume alvéolaire. Cependant, HAMER en particulier a rapporté des abaissements de $\frac{DL_{CO}}{VA}$ dans le cadre des sarcoïdoses.

Par conséquent, la surveillance de nos sarcoïdoses est essentiellement d'ordre spirométrique, mais il est intéressant de noter que l'organicité de la dyspnée, quel que soit le type des lésions radiologiques parenchymateuses, trouve dans l'alcalose respiratoire compensée son expression gazométrique.

C'est dans un cadre clinique et fonctionnel que la mesure de la capacité de diffusion prend sa place dans l'étude de la sarcoïdose.

-oOo-

CHAPITRE XI.

 *
 * LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LA SILICOSE *
 *

Nous avons étudié la capacité de diffusion par la méthode du "single-breath" chez 17 silicotiques : malades d'expertise, tous reconnus et pensionnés, la plupart exerçant encore le métier exposant aux risques.

Les aspects radiologiques, les données spirométriques, gazométriques au repos et à l'effort, ainsi que les valeurs de la capacité de diffusion sont rapportées dans le tableau ci-joint.

L'image radiologique est codifiée d'après la nomenclature de la C.E.C.A. et il est bon de remarquer qu'il ne semble pas exister de corrélation étroite entre le type radiologique, la fonction spirométrique et le retentissement sur l'hématose.

Compte tenu des variations de techniques -les malades étant d'autre part très différents- il nous a semblé logique de donner le résumé de la lecture bibliographique.

En effet, les troubles de la capacité de diffusion dans la silicose sont interprétés d'une façon très divergente dans la littérature mondiale.

ANDERSON, BELL et BLOUNT (ss D_{O_2} en 1954), GAENSLER, HOFFMAN et ELLIOTT (1960), DECHOUX et PIVOTEAU (ss D_{CO} en 1960) indiquent des atteintes silicotiques avec capacité de diffusion très réduite.

ROSSIER, BUHLMANN et WIESINGER (1955) qui ont étudié la saturation artérielle pendant l'inspiration chez les silicotiques décrivent une désaturation qui se produit dans certains cas en raison d'un trouble de diffusion. COIES (He CO S.B, 1959) dans une anthraco-silicose nodulaire ou pseudo-tumorale trouve des valeurs

NOM	AGE	Image Radiolo- gique	DONNEES SPIROMETRIQUES				SaO2	
			C.V.	VEMS	$\frac{VEMS}{CV}$	$\frac{VEMS}{CV}$ Théor.	Repos	Effort
1 - FIL...	44	p2	3,36	2,58	76%	61%	93,5	97,5
2 - VUK...	50	p3	3,72	2,85	77%	70%	94,5	97
3 - TOR...	45	p3	4,11	3	72%	80%	95	96
4 - FEN...	64	n3A	3,42	1,7	50%	50%	92	95,5
5 - KIA...	60	n2	2,75	1,8	65%	51%	93,5	98
6 - MAL...	37	m3A	4,08	2,8	68%	68%	92	97
7 - AIT...	49	n3	3,27	2,4	74%	74%	96,5	96,5
8 - CRO...	49	B	2,88	1,05	36%	26%	93	97
9 - FLO...	56	n2	2,2	1,98	90%	53%	94	95
10 - BON...	35	m2	4,1	2,4	61%	54%	96	96
11 - GUY...	60	m3B	1,86	0,84	45%	26%	93	93
12 - DEP...	49	p3	3,2	2	62%	57%	95,5	96
13 - PSY...	68	n2A	2,85	0,84	29%	27%	91	97
14 - BIL...	54		3,3	2,2	66%	64%	89,5	97
15 - CHA...	56		3,12	1,26	40%	36%	82,5	91,5
16 - BEN...	56	n2C	1,74	0,57	32%	18%	84	81
17 - MAR...	66	n3A	3,6	1,3	43%	32%	84	

G A Z du S A N G						D L, C O		<u>D I, C O</u> V A	
Pa CO2		CO2 Total		pH		Trouvée	Théorique	Trouvée	Théorique
Repos	Effort	Repos	Effort	Repos	Effort				
43	35	54	48	7,34	7,38	16,4	28,3	4,35	5,18
38	40	53	54	7,40	7,38	31	25,8	6,8	5,5
35	96	51	50	7,41	7,40	34,4	22,5	7	5,15
32	26	47	41	7,41	7,44	19,4	20,2	3,6	4,6
31	17	44	34	7,40	7,58	15	18	3,4	4,7
31	31	46	46	7,42	7,43	19	26	4	5,4
39	38	51	47	7,37	7,35	17	24	4	5,05
34	33	52	42	7,43	7,35	12,3	23,6	2,75	5,25
35	30	50	41	7,41	7,38	22	18,5	5,6	4,8
30	30	46	45	7,44	7,42	30	29,4	6,4	4,55
37	34	52	47	7,41	7,40	16,5	20	3,5	4,7
37,5	35	51	49	7,38	7,39	20,5	22	4,2	5,1
30	30	46	42	7,44	7,40	21,7	15,3	4,5	4,3
33	22	48	40	7,41	7,52	19,2	21	4,78	4,9
38	37	50	50	7,39	7,37	23	21,8	4,5	4,8
48	49	66	66	7,37	7,37	8,5	19,8	1,7	4,7
44		59		7,37		21,9	20,5	4,6	4,8

de DL,CO qui sont voisines de celles de patients ayant un degré correspondant d'emphysème.

BRASSEUR (ss DO₂, 1963), ainsi que SARTORELLI (ss DCO, 1963) objectivent que seules les anthraco-silicoses avancées présentent une évidente diminution de la capacité de diffusion.

GILSON et HUGH-JONES (ss DCO, 1955) repris par d'autres auteurs tels MOTLEY (ss DO₂, 1960) pensent que la capacité de diffusion n'est pratiquement pas influencée par la présence de pneumoconiose.

BILLIET (He CO S.B, 1966) reprenant l'étude de 125 cas d'anthraco-silicose et de silicose confirme que :

- 1°) Dans la silicose nodulaire, c'est-à-dire la silicose 1 à 3 (p, m, et n) et A de la classification de Genève 1958, même chez des patients sans bronchite on peut observer une diminution de la capacité de diffusion. En moyenne, cette baisse de la capacité de diffusion augmente à mesure que les lésions radiologiques augmentent. Cette baisse restant faible, on n'observe pas, au point de vue gazométrique une désaturation oxyhémoglobinique, que ce soit au repos ou pour un effort prononcé.
- 2°) Dans les silicoses pseudo-tumorales par contre, l'abaissement de la capacité de diffusion est suffisant, selon BILLIET, pour amener une hypoxémie d'effort.

Un double mécanisme est à l'origine de cette baisse de la diffusion :

- d'une part une perturbation du rapport $\frac{\text{ventilation}}{\text{perfusion}}$.
- d'autre part, une amputation des échanges fonctionnels pulmonaires en raison même de ces pseudo-tumeurs.

Nous retrouvons ces données sur le petit éventail des 17 malades.

10 malades présentaient des opacités de type punctiforme, miliaire ou nodulaire (p, m ou n) sans image conglomérative.

Ces malades présentaient un rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ à 5,1 en moyenne pour une valeur théorique moyenne de 4,97.

Cependant, à l'intérieur de ce groupe, 5 malades présentaient un abaissement de $\frac{DL,CO}{VA}$ de 16, 28, 21, 18 et 6 %.

7 malades présentaient des silicoses pseudo-tumorales. La moyenne du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ s'établit à 3,52 pour une moyenne théorique de 4,82, soit un abaissement moyen de 25 %.

Sur ces 7 malades, 5 présentaient un abaissement de $\frac{DL,CO}{VA}$ de 22,26,48, 26, 64 %.

Il n'en reste pas moins que dans le domaine de la silicose, il faut distinguer deux plans qui ne correspondent pas toujours d'une façon harmonieuse.

En premier lieu, le plan général où il apparaît qu'à trouble ventilatoire obstructif égal, statistiquement le rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ est sensiblement plus abaissé chez les silicotiques que chez les insuffisants respiratoires obstructifs chroniques non soumis à un risque d'empoussiérage, ce qui fait discuter la possibilité d'une artérite pneumoconiotique, dont nous connaissons l'aspect histopathologique constant, même à distance, des pseudo-tumeurs.

En deuxième lieu, le plan individuel. Il est certain qu'un abaissement de $\frac{DL,CO}{VA}$ dans un cas donné, à un âge où s'intrinsèquent la bronchite chronique et la silicose, ne peut être un argument pour le rôle de l'empoussiérage dans cet abaissement.

Enfin, il apparaît que la marge statistique des variations de la capacité de diffusion dans la silicose est souvent inférieure aux variations mêmes des valeurs de DL,CO .

Cependant, l'étude de la capacité de diffusion chez les silicotiques nous permet de nous rendre compte de l'existence ou non d'un trouble de diffusion alvéolo-capillaire de l'oxygène que l'étude des gaz du sang artériel au repos et à l'effort n'objective pas toujours nettement.

Un élément de dynamique alvéolaire où s'intriquent un oedème interstitiel chronique et des oedèmes subaigus.

Un élément de dynamique bronchique qui serait à l'origine de l'augmentation du volume résiduel.

L'étude de la diffusion alvéolo-capillaire a été d'abord étudiée par la méthode de RILEY (ss D02). Elle a apporté des notions sur le caractère anormal de cette diffusion et sur les troubles de la distribution de l'air et de l'admission veineuse.

Les résultats des études du transfert alvéolo-capillaire de l'oxyde de carbone ont par contre été disparates.

DENOLIN, ENGLERT et DE COSTER, par la méthode de l'apnée inspiratoire, objectivent sur 43 cas, 27 cas de diminution de la capacité de diffusion seulement.

Les travaux de MAC NEILL et d'autres auteurs ont montré qu'il était des cas de sténose mitrale avec facteur membranaire (DM) normal et volume capillaire augmenté, expliquant ainsi les contradictions rencontrées dans la littérature.

Tous les auteurs s'accordent cependant à noter qu'au stade de début, avec hypertension veineuse pulmonaire de repos ou d'effort, il existe une augmentation du volume capillaire, le facteur membranaire restant normal.

A un stade plus évolué où s'intriquent des éléments réversibles d'oedème inter-alvéolaire et irréversibles par modifications histopathologiques de la cloison, bien que le volume capillaire reste élevé, le facteur membranaire s'effondre.

Les troubles gazométriques ne viennent qu'en troisième lieu, étant assez réduits. En effet, la diminution du débit cardiaque était un élément favorisant pour les échanges gazeux. Pour FORSTER, la diminution de la saturation oxyhémoglobinique trouve son origine dans les shunts anatomiques vrais que réalise la circulation anastomotique.

La mesure du transfert de l'oxyde de carbone trouverait au stade d'hypertension veineuse pulmonaire son intérêt dans la mesure où elle serait pratiquée aussi bien au repos qu'à l'effort.

Chapitre XIII.

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES PRIMITIVES ET LES THROMBO-EMBOLIES PULMONAIRES

En utilisant la définition précise d'EVANS, hypertension artérielle de la petite circulation en l'absence de maladie cardiaque, de maladie du parenchyme pulmonaire ou de maladie vasculaire d'étiologie connue intéressant l'arbre artériel pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive apparaît comme un diagnostic d'exclusion.

L'hypertension pulmonaire primitive "aurait", ainsi que le souligne R. FROMENT, des caractères anatomiques précis, considérés comme seuls valables pour l'affirmation du diagnostic. Parmi ceux-ci, on doit souligner :

- l'aspect foetal de l'arbre artériel pulmonaire et spécialement des artérioles au-dessous de 100 μ , avec un grand développement de la média et une prolifération intimale,
- les lésions artériolaires diffuses obstructives d'étiologie indéterminée.

A côté de ces critères anatomiques existent :

- des critères de cathétérisme permettant une fois éliminé le shunt gauche-droite, d'affirmer :
 - . l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires et leur caractère fixe,
 - . l'hypertension artérielle pulmonaire rapidement majeure (stade III et plus) et augmentée à l'effort,
- des critères angiographiques éliminant le rétrécissement des branches de l'artère pulmonaire et permettant, parfois avec des difficultés, d'éliminer une thrombo-embolie périphérique diffuse,

- Des critères cliniques et d'exploration fonctionnelle pulmonaire qui objectivent :

- . l'absence d'antécédents bronchitiques,
- . une radiographie normale hormis les signes vasculaires propres à l'hypertension,
- . des études spirométriques normales,
- . et, en principe, gazométrie et capacité de diffusion normales (BROUSTET un cas, RAWSON deux cas).

Cependant l'étude fonctionnelle pulmonaire peut être troublée. C'est ainsi que ROSSIER, puis SCHERRER ont fait état de désaturation oxyhémoglobinique du sang artériel à l'effort en normocapnie et d'un abaissement de la DL,CO.

Nous-mêmes dans 4 observations d'hypertension artérielle pulmonaire primitive explorée dans le laboratoire avons pu noter ces variations de la DL,CO.

La première observation concerne un malade du Service du Pr FROMENT ; il s'agit d'un jeune homme de 20 ans présentant une HTAP familiale (son frère présentant la même affection) avec manifestations syncopales d'effort et d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite à l'ECG.

Le cathétérisme objective les pressions suivantes :

VD 83/8 ; 10

AP 80/48, moyenne 58 et sous O₂ : 75/40, moyenne 54.

Pression capillaire impossible à obtenir.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire est subnormale avec

CV = 3,31, soit 80 %. VEMS = 2,88, soit 86 %. Tiffeneau à 87 %.

VR = 1,8.

La gazométrie met en évidence une alcalose respiratoire compensée et une légère désaturation de repos avec resaturation d'effort.

La capacité de diffusion est normale tant en valeur absolue (28,4 ml/min/mmHg) que rapportée au volume alvéolaire (6,4 pour 5,8 de théorique).

La deuxième observation concerne également un malade du Service du Professeur FROMENT : jeune femme de 25 ans hospitalisée pour des épisodes syncopaux.

Le cathétérisme met en évidence les pression suivantes :

VD 112/8 ; 14.
AP 102/42, moyenne 80.
CAPD $\neq$ 12.

L'exploration fonctionnelle est strictement normale.

La gazométrie met en évidence une alcalose respiratoire compensée et une légère désaturation de repos.

La capacité de diffusion est strictement normale, tant en valeur absolue (20,5 ml/min/mmHg) que rapportée au volume alvéolaire (6,1 pour 5,6 de théorique).

La troisième observation concerne un malade du Service du Pr TOLLOT, âgé de 52 ans, présentant une image radiologique réticulo-nodulaire avec CPC à l'ECG.

Le cathétérisme objective une HTA pulmonaire sévère :

OD 27/10, moyenne 17.
VD 110/10 ; 20.
AP 105/46, moyenne 66.

L'exploration fonctionnelle est normale.

La gazométrie met en évidence une désaturation de repos nette (Sa O₂ = 91,5 %) avec resaturation d'effort.

La capacité de diffusion est abaissée : 11,9 pour 17,1 ml/min/mmHg.

Le rapport $\frac{DL,CO}{V_A}$ également 3,3 pour 4,95.

La quatrième observation est celle d'un malade du Service du Pr FROMENT, âgé de 41 ans présentant une dyspnée d'effort avec atteinte de l'état général et épisodes de bronchopneumopathies à répétition.

Si l'exploration fonctionnelle est normale, par contre les gaz du sang sont perturbés avec désaturation de repos (SaO₂ à 87,5 %) et resaturation d'effort (91 %).

Le test de transfert est perturbé avec DL,CO abaissée de 50 %, tant en valeur absolue que rapportée au volume alvéolaire.

Le cathétérisme montre une HTP sévère :

OD moyenne 9.
VD 90/4 ; 20.
AP 92/50, moyenne 64, sous O₂ : 86/46, moyenne 53.
CAPD moyenne 10,5.

Ainsi, dans nos 4 observations, nous avons noté :

- dans 2 cas, une normalité du test de transfert,
- dans 2 cas, un abaissement net de la diffusion.

Il semble, ainsi que l'interprète ROSSIER, que ces troubles gazométriques et de la diffusion doivent être le résultat de la diminution du temps de contact entre l'alvéole et le sang qui passe plus rapidement dans un lit capillaire réduit par des lésions artériolaires.

° °
°

C'est par le même mécanisme de diminution du temps de contact air-sang que s'expliquerait l'abaissement de la DL_{CO} dans les embolies pulmonaires.

Nous rapportons ici les 2 observations du laboratoire déjà publiées dans la thèse de QUANDIEU.

La première concerne une malade (n° 7.707 F) ayant présenté une embolie pulmonaire gravissime avec C.P.A. le 18.11.1966, améliorée très rapidement sous le traitement médical.

La première exploration fonctionnelle pratiquée deux mois et demi après objectivait :

- une légère hypoxémie de repos (96 %) avec resaturation à l'effort (98,5 %) sans trouble de l'équilibre acide-base,
- une spirométrie normale,
- un abaissement de la capacité de diffusion par la méthode de l'apnée (He CO S.B) tant en valeur absolue 8,8 cc/min/mmHg (pour 13,3 de théorique) que rapportée au volume alvéolaire 2,1 pour 4,5 de théorique.

La deuxième exploration faite six mois plus tard montre une normalisation des paramètres avec, en particulier, capacité de diffusion normale : 15 cc/min/mmHg, $\frac{DL_{CO}}{VA}$ à 4.

La deuxième observation (6.490 F) concerne une embolie pulmonaire avec C.P.A. le 3.9.1964. La première exploration pratiquée deux mois plus tard montre :

- un léger syndrome restrictif CV 2,65 litres au lieu de 3,04 de théorique,
- une désaturation de repos (95,5 %) avec resaturation d'effort (97,5 %) et alcalose respiratoire compensée.

La capacité de diffusion est touchée uniquement en valeur absolue 13,5 cc/min/mmHg pour 22,34 de théorique, mais non en valeur rapportée à VA, 6 au lieu de 5,9.

Deux mois plus tard, la réalisation s'effectue avec une capacité de diffusion à 22,54 cc/min/mmHg et à 7,9 rapportée au volume alvéolaire.

o o
c

Ces deux observations nous semblent intéressantes à deux titres.

- Tout d'abord, elles objectivent une alcalose respiratoire compensée, ce que nous croyons être le témoin d'une hyperventilation chronique. Cette dernière devait faire conclure au caractère organique de la dyspnée.
- Ensuite, l'abaissement de la capacité de diffusion tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire.

Cette baisse a déjà été observée par SASAHARA sur 74 % des malades explorés. COLP et WILLIAMS retrouvent cet abaissement, mais uniquement par "single breath" méthode. Par contre, par la "steady state" méthode, la DL_{CO} est toujours trouvée normale. Ceci confirmait les impressions déjà écrites par différents auteurs selon lesquelles les chiffres par "single breath" sont de 30 à 40 % supérieurs à ceux de la "steady state" méthode.

L'étude plus précise de ces problèmes devrait être abordée dans une comparaison des chiffres de pression et du débit cardiaque à l'effort, de désaturation et de DL_{CO}, étudiés dans les mêmes conditions.

CHAPITRE XIV.

LA VALEUR DU TEST DE TRANSFERT DU CO ET DE SON RAPPORT AVEC LE VOLUME ALVEOLAIRE

Nous venons d'envisager l'intérêt de la mesure de la capacité de diffusion, dans un cadre clinique, radiologique, spirométrique et gazométrique à l'occasion de diverses affections pulmonaires.

Encore faut-il montrer la possibilité de diffusion normale, dans des affections pulmonaires intéressant en particulier la petite circulation.

En effet, lors d'anévrismes artério-veineux pulmonaires, tels qu'on peut les rencontrer dans la maladie de RENDU OSLER, il est illogique d'envisager une atteinte de la diffusion.

C'est d'ailleurs ce que nous avons observé dans deux cas d'anévrismes artério-veineux pulmonaires.

Le premier concerne (7.471 F) une malade du sexe féminin, âgée de 49 ans, dont seule la radiographie était anormale, montrant une image ronde en plein parenchyme.

L'exploration fonctionnelle était normale avec une capacité vitale à 3,18 litres (128 % de la capacité théorique), un volume expiratoire maximum - seconde à 2,79, soit 149 % de la théorique amenant un rapport de Tiffeneau à 88 %.

La gazométrie montrait une très discrète désaturation au repos : 94,6 avec très légère diminution après un effort rapide de 50 watts (92,5) et resaturation incomplète (98) sous oxygène pur.

La diffusion était normale tant en valeur absolue ($20,9 \text{ ml min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) que rapportée à VA (4,97 pour une théorique de 5,03).

L'angiographie objectivait la présence de deux anévrismes et amenait à une simple surveillance d'une malade sans signes fonctionnels, avec un shunt minime.

La seconde observation (8.682 H) concerne un malade de 33 ans, sans signes fonctionnels et dont la venue dans le Service est motivée par une image radiologique anormale de la base gauche. Le diagnostic d'anévrysme est soupçonné cliniquement devant l'existence d'un souffle systolo-diastolique à maximum axillaire.

Si l'exploration fonctionnelle est strictement normale dans tous ses paramètres, par contre la gazométrie objective une désaturation de repos (90,5 %) aggravée à l'effort (72 %) avec resaturation incomplète sous O₂ pur (96,5 %).

La capacité de diffusion est retrouvée normale, tant en valeur absolue (29,1) que rapportée à VA : 4,6.

L'angiographie objectivait deux fistules artério-veineuses, ce que confirmait ultérieurement l'intervention.

° °
°

A côté de ces observations mettant en évidence la normalité de la diffusion dans les shunts anatomiques droit-gauche, nous voulons montrer maintenant combien la mesure de la DL_{CO} ne peut s'interpréter dans certains cas, que rapportée au volume alvéolaire, nous voulons parler du cadre des pneumonectomies.

Nous présentons 3 observations dont la capacité de diffusion a été mesurée après pneumonectomie pour néoplasme bronchique (observations H. n° 10.053, 11.613, 11.771) qui objectivent un abaissement net de la capacité de diffusion :

15,8 pour 23,4

9,7 pour 20,9

21,7 pour 31

mais tous gardaient une normalité de leur rapport $\frac{DL_{CO}}{VA}$ à

5,8 pour 4,8

4,7 pour 4,9

5,9 pour 5,2.

Même dans le cadre restrictif important, la mesure de la DL_{CO} garde une valeur d'appréciation du poumon restant.

C'est ainsi qu'un malade (10.167 H) ayant subi une pneumonectomie droite avec

un facteur bronchitique certain sur le poumon restant, présentait non seulement un abaissement de sa DL,CO : 14,15 pour 25,4, mais encore de sa

$\frac{DL,CO}{VA}$: 4,1 pour 5.

-ooo-

++++++
+ C O N C L U S I O N S +
++++++

A propos de 300 observations dans lesquelles a été mesurée la capacité de diffusion alvéolo-capillaire à l'oxyde de carbone par la méthode de l'apnée inspiratoire dans le Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle du Service de Bronchopneumologie de l'Hopital Edouard Herriot, nous avons tenté de préciser l'intérêt de ce test de transfert.

Cette étude ne pouvait se comprendre qu'après un rappel physiologique de la diffusion. Ce phénomène apparaît, en effet, comme exprimé en données de laboratoire d'une manière globale, bien que résultant de la somme d'un élément membranaire et d'un élément capillaire. Ce dernier facteur étant, en outre, en partie sous la dépendance de l'hématocrite, oblige à une correction en cas d'anémie ou de polyglobulie. La diffusion du gaz utilisé (monoxyde de carbone) pouvant être ralentie par la présence, dans le sang capillaire pulmonaire, d'un taux nul de ce gaz (Back pressure) oblige à une nouvelle correction.

Du point de vue technique, la méthode en apnée inspiratoire (single breath) offre l'énorme avantage de se dérouler sans prise de sang, donc de pouvoir être répétée. Les résultats sont d'ailleurs très voisins lors de la répétition des mesures. Ainsi, la méthode nous est apparue fidèle.

Cependant, de nombreux facteurs techniques peuvent modifier le résultat et expliquent l'intérêt d'une réalisation pratique de la méthode, conduite par une seule et même personne.

Les valeurs théoriques sont calculées d'après les tables de BURROWS, dont les chiffres apparaissent comme les plus bas de la littérature mondiale.

L'étude de la capacité de diffusion n'est pas suffisante, mais doit toujours, en raison d'un élément restrictif spirométrique possible, être rapportée au

volume alvéolaire, terme sujet à caution, correspondant à la somme des volumes résiduel et inspiré.

En pratique pneumologique, l'intérêt de la mesure de ce test de transfert nous est apparu certain dans différentes affections.

- Dans 35 fibroses interstitielles diffuses, les chiffres obtenus tant en valeur absolue que rapportés au volume alvéolaire sont toujours extrêmement bas et ceci précocement. Nous avons pu observer un abaissement du rapport $\frac{DL, CO}{VA}$ avant que d'autres paramètres fonctionnels, en particulier gazométriques, soient modifiés. Cette diminution de la capacité de diffusion apparaît dans les différentes étiologies des fibroses interstitielles suffisamment diffuses et disséminées.
- Le mécanisme physiopathologique de l'abaissement de la capacité de diffusion dans les affections pulmonaires diffuses sans fibrose pariéto-alvéolaire est ensuite envisagé (alvéolite au sens anglo-saxon ou vascularite).
- Le test de transfert dans la bronchopneumopathie chronique obstructive de l'adulte, pratiqué sur 123 malades aux critères de sélection très rigoureux, apparaît comme la traduction fonctionnelle des lésions emphysémateuses diffuses.
- L'abaissement de la capacité de diffusion dans certaines formes d'emphysème bulleux n'est que la traduction d'un effet espace mort, ainsi que le prouve la normalisation de ce test de transfert après résection des bulles.
- La normalité du test de transfert fait partie, au même titre que d'autres tests, des éléments de la maladie asthmatique, quels que soient les facteurs étiologiques ou les modes d'expression de l'affection.
- Dans le cadre des 31 sarcoïdoses étudiées (que la maladie ait une localisation uniquement ganglionnaire ou qu'il existe une atteinte parenchymateuse micro- ou macro-nodulaire, avec ou sans fibrose), la valeur pratique de la mesure de capacité de diffusion nous est apparue faible, opinion en opposition

avec celles d'autres auteurs. La raison de ces résultats contradictoires semble résider, à notre avis, dans l'utilisation de tables différentes donnant une valeur théorique plus élevée et dans l'expression isolée de la capacité de diffusion sans la rapporter au volume alvéolaire.

- Dans l'étude de 17 silicozes, nous avons retrouvé les conclusions de différents auteurs, concernant l'évolution de la capacité de diffusion en fonction des stades radiologiques. Ces données générales sont tempérées par le caractère particulier de chaque cas de silicose.
- La mesure de la capacité de diffusion nous est apparue comme un bon test d'exploration des insuffisances respiratoires des tuberculeux guéris. Elle permet en effet de suggérer ou non l'existence de lésions emphysémateuses.

Ce test de transfert trouve également une place dans le bilan fonctionnel de certaines maladies cardio-vasculaires, pouvant avoir une traduction pneumologique. C'est ainsi qu'il est apparu que dans la sténose mitrale, la normalité du test de transfert permet d'affirmer le caractère uniquement veineux de l'hypertension pulmonaire. Ce n'est qu'ultérieurement que des phénomènes d'alvéolite plus ou moins réversibles amèneront une diminution de ce test. Dans cette affection, l'intrication des facteurs membranaires et vasculaires expliquent les résultats divergents rapportés dans la littérature.

- C'est un élément vasculaire, en l'occurrence la diminution du temps de contact, qui permet d'expliquer la possibilité d'abaissement de la capacité de diffusion dans l'hypertension artérielle primitive et dans les embolies pulmonaires récentes. La mesure simultanée du débit cardiaque et des pressions artérielles pulmonaires aiderait fortement une meilleure compréhension du phénomène.

La preuve de l'intérêt de l'étude du rapport $\frac{DL,CO}{VA}$ et non seulement du chiffre absolu de DL,CO est mise en évidence par les mesures effectuées chez des malades atteints d'anévrysmes artério-veineux pulmonaires ou ayant subi une pneumo-ectomie.

Les données de la capacité de diffusion en single breath apparaissent dans les mains d'un opérateur habile comme fidèles et d'un haut intérêt en pratique fonctionnelle pneumologique. Les mesures simultanées des débits et des pressions vasculaires au repos et à l'effort permettraient une meilleure interprétation des mécanismes physio-pathologiques envisagés.

-oOo-

Le Président de la Thèse

VU, le Doyen

J.F. CIER

J.F. CIER

VU et permis d'imprimer
LYON, le 24 Mai 1968

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

Chapitre VIII

VALEUR DE LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS CERTAINES FORMES D'EMPHYSEME BULLEUX	page 74
--	---------

Chapitre IX

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS L'INSUFFISANCE RES- PIRATOIRE CHRONIQUE TARDIVE DES TUBERCULEUX GUERIS	78
--	----

Chapitre X

INTERET DE LA DL,CO DANS LES SARCOIDOSES PULMONAIRES	80
--	----

Chapitre XI

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LA SILICOSE	91
--	----

Chapitre XII

L'INTERET DE LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LE POUMON MITRAL	94
---	----

Chapitre XIII

LA MESURE DE LA CAPACITE DE DIFFUSION DANS LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES PRIMITIVES ET LES THROMBO-EMBOLIES PULMONAIRES	96
---	----

Chapitre XIV

LA VALEUR DU TEST DE TRANSFERT DU CO ET DE SON RAPPORT AVEC LE VOLUME ALVEOLAIRE	101
---	-----

CONCLUSIONS	104
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.

++++++
+
+ BIBLIOGRAPHIE +
+
++++++

ADHIKARI K., BIANCHI A., BOUSKY F., ASSUSKI SAKAMOTO et LEWIS B.
Pulmonary function in scleroderma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 6, 823.

ANNO H. & TOMASHEFSKI J.
Studies on the impairment of respiratory function in pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Tuberc., 1955, 71, 333.

APTHORP G.H. & MARSHALL R.
Pulmonary diffusing capacity : a comparison of breath holding and steady
state methods using carbon monoxide.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1775.

ARNOTT W.M.
The syndrome of alveolar-capillary block and its fonctionnal pathology.
Progr. Cardiovasc. Dis. 1959, 1, 435.

ASHBE J.K. & GHANEN M.A.
The lungs in systeme sclerosis.
Dis. Chest 1965, 47, 52.

ASMUSSEN E. & NIELSEN M.
Alveolo-arterial gas exchange at rest and during work in man.
Acta Physiol.Scand. 1960, 50, 153.
The contribution of the distribution factor to the $(A - a) P_{O_2}$ difference
(a correction).
Acta physiol. scand. 1961, 51, 385.

AULD D.
Pathologie of eosinophilie granulome of the lung.
Arch. Path. 1957, 63, 113.

AUSTRIAN R., Mc CLEMENT J.H., RENZETTI A.D., RILEY R.L., DONALD K.W. & COURNAND A.

Clinical and physiological features of some types of pulmonary disease with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of "alveolar-capillary block".

Amer. J. Med. 1951, 11, 676.

AYRES S.M., BUEHLER M.E. & ARMSTRONG R.G.

Diffusing capacity of the lung in pulmonary emphysema.

J. appl. Physiol. 1964, 19, 981.

BADER M.E. & BADER R.A.

Alveolar-capillary block syndrome.

Amer. J. Med. 1958, 24, 493.

BADER M.E., BADER R.A. & SELIKOFF J.J.

Pulmonary function in asbestosis of the lung. An alveolar-capillary block syndrome.

Amer. J. Med. 1961, 30, 235.

BALDWIN E. de F., COURNAND A. & RICHARD D.W.

Pulmonary insufficiency.

Medicine 1948, 27, 243.

A study of 39 cases of pulmonary fibrosis.

Medicine 1949, 28, 1.

BARTELS H., HILPERT P., MOLL W. & RIEGEL K.

Die O₂ - Diffusions kapazität der lunge wacher Ziegen vor und während chronischer Anämie.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 1962, 277, 54.

BATEMAN J.B.

Studies of lung capacities and intrapulmonary mixing. Normal lung capacities.

J. Appli. Physiol. 1950, 3, 133.

BATES D.V., BOULOT N. & DORMER A.E.

The pulmonary diffusing capacity in normal subjects.

J. Physiol. Lond. 1955, 129, 237.

BATES D.V., KNOTT J.M.S. & CHRISTIE R.V.
Respiratory function in emphysema in relation to prognosis.
Quart. J. Med. 1956, 25, 137.

BATES D.V. & PEARCE J.F.
The pulmonary diffusing capacity : a comparison of methods of measurement
and a study of the effect of body position.
J. Physiol. Lond. 1956, 132, 232.

BATES D.V.
The measurement of the pulmonary diffusing capacity in the presence of lung
disease
J. Clin. Invest. 1958, 37, 591.

BATES D.V. & CHRISTIE R.V.
Respiratory function in diseases.
Savders London 1964.

BERG J. & VESLENS G.
Macerie kystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau.
Arch. Pediatr. 1939, 26, 16.

BESNARD Joël
Fibroses interstitielles diffuses chroniques du poumon.
Thèse Lyon, 1964.

BESSE & BRICAUD
Etude comparée de la mécanique ventilatoire des asthmatiques et des cardiaques.
Poumon 1966, 22, 355.

BULLIET L., BAISIER W. & NAEDTS J.P.
Effet de la taille, du sexe et de l'âge sur la capacité de diffusion pulmonaire
de l'adulte normal.
J. Physiol. Paris, 1963, 55, 199.

BULLIET L.
De Bepaling van de pulmonaire diffusiecapaciteit door enkelvoudige inspiratie
van koolstofmonoxyde en de toepassing ervan bij long tuberculose en silicose.
Arsene Uitgaven N.V. Brussel, 1966.

BLAIR RICHTIE

Pulmonary function in sclerodermia.

Thorax 1964, 19, 28.

BOHR C.

Über die spezifische Tätigkeit der Lungen bei der respiratorischen Gasaufnahme und ihr Verhalten zu der durch die Alveolarwand stattfindenden Gasdiffusion.

Skand. Arch. Physiol. 1909, 22, 221.

BOHR C.

Über die Bestimmung der Gasdiffusion durch die Lunge und ihre Grösse bei Ruhe und Arbeit.

Zbl. Physiol. 1909, 23, 374.

BONSTEIN H., VULLIEMOZ P., MICHETTI F. & FAVEZ G.

Etude de la fonction pulmonaire chez 14 sujets guéris d'une tuberculose pulmonaire miliaire.

Schweiz. Z. Tuberk. 1961, 18, 83.

BRASSEUR L.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire dans la pneumoconiose des houilleurs.

Thèse LOUVAIN 1963, (Arocia Bruxelles).

BRICAUD, COTTIN & BROUSTET

La ventilation alvéolaire chez les mitraux.

Path. Biol. 1958, 34, 569.

BRIEHL R.W. & FISCHMAN A.P.

Principles of the Bohr integration procedure and their application to measurement of diffusing capacity of the lung for oxygen.

J. Appl. Physiol. 1960, 15, 337.

BROCARD H. & GALLOUDEC C.

Les réticuloses pulmonaires des réticuloses X.

Rev. Prat. 1961, 11, 273.

BUCCI G. & COOK C.D.

Studies of respiratory in children.

J. Clin. Invest. 1961, 40, 1431.

BUHLMANN A. & SCHUPPLI M.
Atemmechanische Untersuchungen bei Silikose.
Dtsch. Med. Wochr. 1960, 85, 1745.

BUREAU INTERNATIONAL DU TRAVAIL
Réunion d'Experts sur la classification internationale des radiographies de
pneumoconioses.
Genève Octobre 1958.
Sécurité et Hygiène du Travail, 1959, 9, 67.

BURROWS B., NIDEN A.H., MITTMAN C., TALLERY R.C. & BARCLAY W.R.
Non uniform pulmonary diffusion as demonstrated by the carbon monoxide equi-
libration technique : experimental results in man.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 943.

BURROWS B., KASIK J.E., NIDEN A.H. & BARCLAY W.R.
Clinical usefulness of the single breath pulmonary diffusing capacity test.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 780.

BURROWS B., NIDEN A.H., FLETCHER C.M. & JONES N.L.
Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 90, 14.

CADIGAN J.B., MARKS A., ELLICOTT M.F., JONES R.H. & GAENSLER A.
An analysis of factors affecting the measurement of pulmonary diffusing capa-
city by the single breath method.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1495.

CANDER L. & FORSTER R.E.
The effects of varying alveolar oxygen tension upon pulmonary membrane diffu-
sing capacity and pulmonary capillary blood volume in man.
Amer. J. Physiol. 1955, 183, 601.

CARLSTEN A., HOLMGREN A., LIWROTH K., SJÖSTRAND T. & STRÖM G.
Relationship between low values of alveolar carbon monoxide concentration and
carboxyhemoglobin-percentage in human blood.
Acta physiol. Scand. 1954, 31, 62.

CARROLL D., COHN J.E. & RILEY R.L.
Pulmonary function in mitral stenosis distribution and diffusion characteristics
in resting patients.
J. Clin. Invest. 1953, 32, 510.

CASTILLON DU PERRON M., LANOOTE M. & BECHTEL P.

La capacité de diffusion alvéolo-capillaire en apnée inspiratoire par la méthode del'oxyde de carbone.

J. Franc. Med. Chir. Thor. 1960, 14, 475.

CHAPMAN T.T. & HUGUES D.T.

Ga transfer measurement in chronic obstructive lung disease.

Bull. Physiopath. Resp. 1966, 2, 345.

COHN J.E., CARROLL D.G., ARMSTRONG B.W., SHEPARD R.H., & RILEY R.L.

Maximal diffusing capacity of the lung in normal male subjects of different ages
J. Appl. Physiol. 1954, 6, 588.

COLLETA

Les fibroses interstitielles par métaux lourds.

Poumon 1965, 21, 703.

COMROE J.H. Jr & WOOD E.H.

Measurement of O2 saturation of blood by filter photometers (oximeters).

Methods in Medical Research, vol. 2, p. 144.

COMROE J.H. Jr, FORSTER R.E., DUBOIS A.B., BRISCOE W.A. & CARLSEN E.

Le poumon, physiologie clinique et exploration fonctionnelle.

Presses Scientifiques Internationales, Paris, 1958.

Cosby R.S., STOWELL E.C. Jr, HARTWING W.R. et MAYO M.

Pulmonary function in left ventricular failure, including cardiac asthma.

Circulation 1957, 15, 492.

COTES J.E.

Facteurs cardio-pulmonaires limitant l'exercice de courte durée chez de grands insuffisants respiratoires, anciens mineurs de charbon.

Poumon 1959, 15, 845.

COTES J.E.

Effect of variability in gas analysis on the reproductibility of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method.

Thorax, 1963, 18, 151.

COURNAND A.

The syndrome of alveolar-capillary block.

Roc. Roy. Coll. Phys. Surg. Canada, 1952, 34.

CUGELL D.W., MARKS A., ELLICOT M.F., BADGER T.L. & GAENSLER E.A.

Carbon monoxyd diffusing capacity during steady state exercise.

Amer. Rev. Tub. 1956, 74, 317.

CURTIS J.K., BAUER A.B., LOOMANS S. & RASMUSSEN H.K.

Pulmonary diffusion capacity studies.

J. Med. Sci. 1958, 236, 53.

1958, 236, 57.

DALY J.J. & ROE J.W.

Serial measurements of the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide in a group of men employed in industry.

Thorax 1962, 17, 298.

DAWSON J.

Pulmonary tuberous sclerosis and its relationship to other forms of the diseases.

Quart. J. Med. 1954, 23, 117.

DELCHOUX J. & PIVOTEAU C.

La capacité de diffusion alvéolo-capillaire (sa mesure chez le sujet normal et silicotique).

Rev. Tuberc. Paris, 1960, 24, 267.

DECHAUME J., GIRARD P.F., KOHLER S. & THEVENIN L.

La sclérose tubéreuse de Bourneville et sa place dans les cadres de la pathologie générale.

J. Med. Lyon. 1944, 25, 565.

DELAHANT A.B.

An experimental study of the effects of rare metals on animal lungs.

A.M.A. Arch. Indust. Health 1955, 12, 116.

DELARUE J., PAILLAS J., GOUYGOU G., BOCQUET L., BOUHEY S. & CHOMETTE G.

Etudes anatomiques des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques.

Rev. Tuberc. Paris 1954, 18, 482.

DELARUE J., PAILLAS J. & ROUSSELIN L.
Anatomie pathologique de l'asbestose.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1964, 18, 529.

DENOLIN, ENGLERT & DE COSTER
La diffusion alvéolo-capillaire dans les cardiopathies.
Poumon 1960, 16, 113.

DESOILLE H., BROUET G., ASSOULY M., LIOT F. & BETCHEL P.
Fibrose interstitielle diffuse chez un sujet exposé au cobalt et au carbone
de tungstène.
Arch. Mal. Prof. 1962, 23, 570.

DIETIKER F., LESTER W., GOTTLIEB R. & BURROWS B.
Single breath pulmonary diffusing capacity measurements in patients with pulmo-
nary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 807.

DITTMER D.S. & GREBE R.M.
Handbook of respiration.
(Saunders Philadelphia-London, 1958).

DIXON A.T. & BALL J.
Honeycomb lung and chronic rheumatoid arthritis. A case report.
Ann. Rhum. Dis. 1957, 16, 241.

DONALD K.W., RENZETTI A., RILEY R.L. & CURNAND A.
Analysis of factors affecting concentrations of oxygen and carbon dioxide
in gas and blood of lungs : results.
J. Appl. Physiol. 1952, 4, 497.

DONEVAN R.E., PALMER W.H., VARVIS C.J. & BATES D.V.
Influence of age on pulmonary diffusing capacity.
J. Appl. Physiol. 1959, 14, 483.

DOUGLAS C.G., HALDANE J.S. & HALDANE J.B.S.
The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen.
J. Physiol. Lond. 19/2, 44, 275.

ENGLERT M.

Etude critique de la mesure de la capacite de diffusion par la méthode de l'apnée inspiratoire de CO.

Poumon 1960, 16, 1035.

L'influence de l'âge sur la capacité de diffusion pulmonaire chez l'homme normal.

Med. Thorac. 1964, 21, 1.

EVANS M. & PARKER R.A.

Homycombs lung and mitral stenosis in sclerodermia.

Thorax, 1954, 9, 154.

EVEN R. & SORS C.

Elasticose pulmonaire primitive.

Path. Resp. 1958.

EYRAUD Christine

Anoxhémie par fibroses interstitielles diffuses au cours des cirrhoses biliaire de la femme jeune.

Contribution à l'étude de l'anoxhémie des cirrhoses.

Thèse Lyon, 1968.

FAIRHALL L.T., KEENAN R.G. & BRINTON H.P.

Cobalt and the dust environment of the comented tungstene carbide industry.

Pub. Health. Rep. 1949, 64, 485.

FILLEY G.F., GREGOIRE F. & WRIGHT G.W.

Alveolar and arterial O2 tensions and the significance of the alveolar-arterial O2 tension difference in normal men.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 517.

FILLEY G.F., MACINTOSH D.J., WRIGHT G.M.

Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and duraing exercice.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 530.

FINLEY T.N., SWENSON E.W. & COMROE J.H. Jr

The cause of arterial hypoxemia at rest in patients with "alveolar-capillary block syndrome".

J. Clin. Invest. 1962, 41, 618.

FLETCHER C.M., ELMES P.C., FAIRBAIRN H.S. & VAN-LINGEN B.
The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1135.

FOISSAC GEGOUX Philippe
Les manifestations pulmonaires des réticuloses.
Thèse Med. Lille, 1963.

FORBES W.H., SARGENT F. & ROUGHTON F.J.W.
The rate of carbon monoxide uptake by normal men.
Amer. J. Physiol. 1945, 143, 594.

FORSTER R.E.
Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood : pulmonary diffusing capacity.
Physiol. Rev. 1957, 37, 391.

FORSTER R.E.
The determination and significance of the diffusing capacity of the lungs and its clinical applications.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1959, 1, 268.

FORSTER R.E.
Abnormalities of pulmonary diffusion.
Arch. Environmental Hlth, 1963, 6, 148.

FORSTER R.E., BRISCOE W.A. & BATES D.V.
Pulmonary diffusing capacity at different lung volumes.
Fed. Roc. 1954, 13, 46.

Forster R.E., FOWLER W.S. & BATES D.V.
Considerations on the uptake of carbon monoxide by the lungs.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1128.

FORSTER R.E., COHN J.E., BRISCOE W.A., BLAKEMORE W.S. & RILEY R.E.
A modification of the Krogh CO breathholding technique for estimating the diffusing capacity of the lung ; a comparison with three other methods.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 1417.

FORSTER R.E., ROUGHTON F.J.W., CANDLER L., BRISCOE W.A. & KREUZER F.
The relationship between the diffusing capacity of pulmonary membrane and pulmonary capillary blood volume in man.
Amer. J. Physiol. 1955, 183, 615.

FORSTER R.E., ROUGHTON F.J.W., CANDLER L., BRISCOE W.A. & KREUZER F.
The apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tension.
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 277.

FIREHOFF F.
Résultats de la fonction pulmonaire chez des silicotiques au stade 2.
Poumon 1959, 15, 825.

FRÜHLING L. & CHAUMONT A.J.
La silicose pulmonaire.
Congrès de Strasbourg, 1954.

GAENSLER E.A., HOFFMAN L. & ELLIOTT M.F.
Troubles de la diffusion et fibrose interstitielle dans la silicose.
Poumon 1960, 16, 1137.

GAENSLER E.A., GOOF A.M. & PROWSE E.M.
Desquamative interstitial pneumonia.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 113.

GALY P., MINETTE A., ROCHE L., PERRIN L.F. & TREPPOZ M.
La silicose aiguë des sableurs. A propos d'une observation anatomo-clinique.
Sem. Hop. Paris, 1956, 32, 828.

GALY P.
Le trouble ventilatoire obstructif.
Journée Med. Lyon. 1961, 1187.

GALY P., PERRIN L.F., BRUNE J. & BRUNE A.
Les divers types de modification des gaz du sang au repos et à l'effort chez les broncho-emphysémateux.
Rev. Tuberc. Paris, 1962, 26, 898.

GALY P., PERRIN L.F., BRUNE J., ROQUES C. & BRUNE A.

Les resaturations oxyhémoglobiniques à l'effort chez les insuffisants respiratoires.

Rev. Lyon. Med. 1962, 11, 161.

GALY P., PERRIN L.F., BRUNE J. & BRUNE A.

Les désaturations oxyhémoglobiniées à l'effort en normo ou hypocapnie en dehors des fibroses interstitielles diffuses.

B. Physio. Path. Resp. 1966, 2, 405.

GALY P., JAUBERT DE BEAUJEU M., BRUNE J. & DEJOUR C.

Les indications opératoires dans certaines formes d'emphysème bulleux bilatéral et progressif.

Rev. Lyon. Med. 1966, 15, 825.

GALY P., BRUNE J., WIESENDANGER T. & BRUNE A.

Etude de la capacité de diffusion dans la bronchopneumopathie chronique obstructive de l'adulte. Sa valeur comme test "fonctionnel" d'emphysème.

J. Franc. Med. Chir. Thorac. 1967, 21, 537.

GALY P., BRUNE J., DORSIT G., WIESENDANGER T. & BRUNE A.

Le retentissement fonctionnel des sarcoïdoses pulmonaires parenchymateuses.

A paraître.

GALY P., BRUNE J. & MOULIN G.

L'exploration fonctionnelle des sclérodermies.

A paraître.

GEORGES, BASSET, DUROUX & TURIAF

Etude de l'homogénéité de la ventilation et de la perfusion par l'analyse continue au spectromètre de masse des gaz inspirés.

J. Franc; Med. Chir. Thor. 1966, 20, 403.

GERNEZ-RIEUX Ch.

Bronchopneumopathies professionnelles.

Un volume 1961, Masson.

GILSON J.C. & HUGH JONES P.

Lung function in coalworkers'pneumoconiosis.

Her Majesty's Stationery Office London, 1955.

GOLBERG N.M. & MOSTYN E.M.
Desquamative Interstitial pneumonia.
Diseases of Chest 1967, 52, 245.

GOUGH J.
The pathology of pneumoconiosis.
Post Grad. Med. J., 1949, 25, 611.

HAMER N.A.J.
The effect of age on the components of the pulmonary diffusing capacity.
Clin. Sci. 1962, 23, 85.
Changes in the components of the diffusing capacity in pulmonary sarcoidosis.
Thorax, 1963, 18, 275.
Variations in the components of the diffusing capacity as the lungs expands.
Clin. Sci. 1963, 24, 275.

HAMMAN L. & RICH A.R.
Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Bull. Johns Hopkins Hospital, 1944, 74, 117.

HANSON J.S. & TABAKIN B.S.
Steady state carbon monoxide diffusing capacity in normal females.
J. Appl. Physiol. 1961, 16, 839.

HARDING H.E.
Notes on toxicology of cobalt metal.
Brit. J. Indust. Med. 1950, 7, 76.

HEARD B.E. & WILLIAMS R.
The pathology of asbestosis with reference to lung function.
Thorax 1961, 16, 264.

HEINONEN A.O., KARVONEN M.J. & RUOSTEE NOJA R.
Pulmonary diffusing capacity at rest and physical fitness.
J. Physiol. Lond. 1958, 42, 54.

HENDERSON M. & APTHORP G.H.
Rapid method for estimation of carbon monoxide in blood.
Brit. Med. J. 1960, 1853.

HENTEL W., LONGFIELD A.N., VINCENT J.M., FILLEY G.G. & MITCHELL R.S.
Fatal chronic bronchitis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, 87, 216.

HOFFMAN L., COHN J.E. & GAENSLER E.A.
Respiratory abnormalitis in eosinophilic granuloma of the lung.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 577.

HOLLAND R.A.B. & BLACKET R.B.
The carbon monoxide diffusing capacity of the lung in normal subjects.
Austr. Ann. Med. 1958, 7, 192.

HUCHES D.T.D. & LEE F.I.
Lung function in patients with systema scleroderma.
Thorax 1963, 18, 16.

HUNT
Symposium International sur l'Asbestose pulmonaire.
Caen, mai 1964.

ISITMAN A.T. & MEINZ J.L.
Pulmonary eosinophilic granuloma.
Diseases of Chest, 1967, 52, 264.

ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT Cl., MENKES J., LECHIEN J. & BASSET F.
Fibrose interstitielle diffuse pulmonaire et sclérodermie.
Bul. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 6, 503.

ISRAEL-ASSELAIN R., SORS Ch., CHEBAT, BASSET F. & LE ROLLAND A.
Fibrose interstitielle diffuse chez une mère et son fils atteints de neuro-fibromatose de Recklinghausen.
Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 114, 525.

ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., UZZAN D. & LECHIEN J.
Diagnostic des fibroses interstitielles diffuses.
Poumon 1965, 21, 6, 639.

ISRAEL M.S. & HARLEY B.J.S.
Spontaneous pneumothorax in sclerodermie.
Thorax 1956, 11, 113.

JACQUEMIN M.
Etude de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire de l'oxygène mesurée
à l'aide de l'oxyde de carbone par la méthode de l'inspiration unique dans
certaines broncho-pneumopathies chroniques (fibroses interstitielles diffuses,
broncho-emphysème et silicose).
Thèse Lyon, 1963.

JAMES F. & RUMBLE Jr L.
Carbon monoxide diffusing studies in the clinical evaluation of chronic lung
diseases.
Dis. Chest. 1967, 52, 387.

JOLIE R.J. & BILLIET L.
Chronische diffuse interstitiële longfibrose.
Acta tuberc. Belgi. 1962, 53, 141.

JONES R.S. & MEADE F.
Pulmonary diffusing capacity : an improved single breath method.
Lancet, 1960, 9, 94.

JONES R.S. & MEADE F.
A theoretical and experimental analysis of anomalies in estimation of pulmo-
nary diffusing capacity by the single breath method.
Quart. J. Exp. Physiol. 1961, 46, 131.

KANAGAMI H., KATSURA T., SHIROISHI K., BABA K. & EBINA T.
Studies on the pulmonary diffusing capacity by the carbon monoxide breath
holding technique. 1 Normal subjects. 2 Patients with various pulmonary diseases
Acta Med. Scand. 1961, 169, 595.

KAPLUN Z.S. & MEZEN LEWA N.W.
Etude expérimentale sur l'action toxique de la poussière au cours de la pro-
duction de métaux durs.
J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. Toichicool. 1960, 4, 390.

KILBURN K.H., MILLER H.A., BURTON J.E. & RHODES R.
Effects of altering ventilation on steady state diffusing capacity for carbon monoxide.
J. Appl. Physiol., 1963, 18, 89.

KOURILSKY R., DECROIX G., VERLEY M.J., VOISIN G. & MATOSSY Y.
La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse primitive. A propos d'une observation.
J. Franc. Med. et Chir. Thor., 1959, 13, 637.

KOURILSKY R.
L'auto-antigénicité peut-elle expliquer les scléroses pulmonaires du type Hamman-Rich.
J. Franc. Med. et Chir. Thor. 1961, 15, 2, 169.

KROGH A. & KROGH M.
On the rate of diffusion of carbonic oxide into the lungs of man.
Skand. Arch. Physiol. 1910, 23, 236.

LAGEZE P., GALY P. & BRUNE J.
A propos d'un cas de microlithiase intra-alvéolaire diffuse.
Lyon. Med. 1961, 40, 635.

LARMI T.K.I.
The effect of pneumonectomy and lobectomy on the pulmonary diffusing capacity in man.
Ann. Chir. Gynaec. Fean. 1960, 49, 169.

LAVENNE F., MEERSSEMAN F., KREMER R. & BRASSEUR L.
Le coeur pulmonaire chronique dans les pneumoconioses. Importance relative des altérations vasculaires et du déficit ventilatoire dans sa pathogénie.
Progr. Cardiol. 1959, 2, 306.

LAVENNE F., MEERSSEMAN F. & BRASSEUR L.
Fibrose interstitielle diffuse et pneumoconiose des houilleurs.
Poumon 1965, 21, 691.

LAWS J.W. & HEARD B.E.
Emphysema and the chest film a retrospective pathological and radiological study
Brit. J. Radiol. 1962, 35, 750.

LEATHART G.L.

Steady diffusing capacity determined by a simplified method.

Thorax 1962, 17, 302.

Clinical bronchographic, radiological and physiological observations in ten cases of asbestosis.

Brit. J. Industr. Med. 1960, 17, 213.

LENAGER J., ROUSSELOT P., PELLET M. & LOYAU M.

Fibrose pulmonaire sclérodermique.

J.F. M.L. Th. 1965, 7, 809.

LEWIS B.M., LIN T.H., NOE F.E. & KOMISARUK R.

The measurement of pulmonary capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in normal subjects : the effects of exercise and position.

J. Clin. Invest. 1958, 37, 1061.

LICHTENSTEIN I.

Histiocytosis X. Interprétation of eosinophile granulome of bone, L.S. Disease and Schüller christian disease as related manifestations fo single nosologie entity.

A.M.A. Arch. Path. 1953, 56, 84.

LIEBOW A.A., STEER A. & BILLINGSLY G.

Desquamative interstitial pneumonia.

Amer. J. Med. 1965, 39, 369.

LILIENTHAL J.L., RILEY R.L., PROEMMEL D.D. & FRANKE R.E.

An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude.

Amer. J. Physiol. 1946, 147, 199.

LIVINGSTONE J.L., LEWIS J.G., REID L., & JEFFERSONKE.

Diffuse interstitial pulmonary fibrosis.

Quart. J. Med. 1964, 33, 71.

LORRIMAN G.

The effects of bronchodilators on pulmonary ventilation and diffusion in asthma and emphysema.

Thorax 1959, 14, 146.

LUCHSINGER P.C., NOSER K.M., BÜHLMANN A. & ROSSIER P.H.
The interrelationship between cor pulmonale, capillary bed restriction and
diffusion insufficiency for oxygen in the lung.
Amer. Heart. J. 1957, 54, 106.

LUCHSINGER P.C., KATZ S., MC CORMICK G., DONOHUE R.F. & MOSER K.M.
Cardiorespiratory studies in the Hamman-Rich Syndrome.
Dis. Chest, 1959, 35, 52.

LUNDGREN K.D. & OHMAN H.
Pneumokoniose in der Hartmetall Industrie.
Virch. Arch. Path. Anat. 1954, 325, 259.

LYNCH K.M. & CANNON W.M.
Asbestosis VI, Analysis of forty necropsied cases.
Dis. Chest 1948, 14, 874.

MAC NAMARA J., PRIME F.J. & SINCLAIR J.D.
An assessment of the steady state carbon monoxide methods of estimating pul-
monary diffusing capacity.
Thorax 1959, 14, 166.

MARKS A., CUGELL D.W., GADIGAN J.B. & GAENSLER E.A.
Clinical determination of the diffusion capacity of the lungs.
Amer. J. Med. 1957, 22, 51.

MARCHAND M.
Pneumopathies par poussières végétales.
Rev. Prat. 1958, 8, 1493.

MARSHALL R.
A comparison of methods of measuring the diffusing capacity of the lungs for
carbon monoxide. Investigation by fractional analysis of the alveolar air.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 394.

Mc CLEMENT J.H., RENZETTI A.D. Jr, CARROLL D., HIMMELSTEIN A. & COURNAND A.
Cardiopulmonary function in hematogenous pulmonary tuberculosis in patients
receiving streptomycin therapy.
Amer. Rev. Tuber. 1951, 64, 583.

Mc GRATH M.W. & THOMSON M.L.

The effect of age, body size and lung volume change on alveolar capillary permeability and diffusing capacity in man.

J. Physiol. Lond. 1959, 146, 572.

Mc GRATH M.W. & THOMSON M.L.

Pulmonary diffusion at small lung volumes in asbestosis and chronic bronchitis with emphysema.

Clin. Sci. 1961, 21, 15.

Mc NEILL R.S., RANKIN J. & FORSTER E.E.

The diffusing capacity of the pulmonary membrane and the pulmonary capillary blood volume in cardiopulmonary disease.

Clin. Sci. 1958, 17, 465.

MEERSSEMAN F.

Les lésions élémentaires de la pneumoconiose des houilleurs belges.

Confrontation entre les documents anatomo-pathologiques et l'anamnèse professionnelle.

Communication Inst. Hyg. Mines, 1958, 13, 152.

MICHEL P.J., LAVOREL A., TARTULIER M., BREMANT S. & CRETIN J.

Sclérodermie progressive.

Rev. Lyon, Med. octobre 1964.

MILLER J.M., & JOHNSON R.L.

Effect of lung inflation on pulmonary diffusing capacity at rest and exercise.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 493.

MILLINGTON R.J.

Diffusion constant and diffusion coefficient.

Science, 1955, 122, 1090.

MITCHELL R.S., VINCENT T.N., RYAN S. & FILLEY G.F.

Chronic obstructive bronchopulmonary disease. The clinical and physiological differentiation of chronic bronchitis and emphysema.

Amer. JourN. Med. Science 1964, 247, 513.

MITTMAN C. & BURROWS B.

Uniformity of pulmonary diffusion : effect of lung volume.

J. Appl. Physiol. 1959, 14, 496.

MOCHIZUKI M., ANSO T., GOTO H., HAMAMOTO A. & MAKIGUCHI Y.

The dependency of the diffusing capacity on the Hb O₂ saturation of the capillary blood and on anemia.

Jap. J. Physiol. 1958, 8, 225.

MOLINA Cl., CHEMINAT J.C., AIACHE J.M. & PASSERMARD M.

Les pneumopathies professionnelles d'origine végétale.

Rev. Prat. 1967, 17, 3645.

MOORE N.M., SMITH T.C., SUNAHARA P.I. & RANKIN J.

A new concept of the physiological factors influencing the absorption of CO by the human lung.

Fed. Proc. 1961, 20, 424.

MOTLEY H.L.

Pulmonary function impairment in pneumoconiosis.

J. Amer. Med. Ass. 1960, 172, 1591.

NASH E.S., BRISCOE W.A. & CURNAND A.

The relationship between clinical and physiological findings in chronic obstructive disease of the lung.

Medicina Thoracalis, 1965, 1965, 22, 305.

NEEDHAM C.D., ROGAN M.C. & Mc DONALD I.

Normal standards for lungs volumes, intrapulmonary gas-mixing and maximum breathing capacity.

Thorax 1954, 9, 313.

NEWMAN F., SMALLEY B.F. & THOMSON M.L.

Effect of exercise, body and lung size on CO diffusion in athletes and nonathletes.

J. Appl. Physiol. 1962, 17, 649.

NICOLSON P. & ROUGHTON F.J.W.

A theoretical study of the influence of diffusion and chemical reaction velocity on the rate of exchange of carbon monoxide and oxygen between the red corpuscle and the surrounding fluid.

Proc. Roy. Soc. B. 1951, 138, 241.

NIKLAUS T.M., STOWELL D.W., CHRISTIANSEN W.R., RENZETTI A.

The accuracy of the radiological diagnosis of chronic pulmonary emphysema.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1966, 93, 881.

NIKLY J.

Les méthodes d'étude de la capacité de diffusion au CO.

Poumon 1960, 16, 822.

NORMAND J., PERRIN A., BRUN R. & LOIRE R.

Les manifestations cardiaques de la sclérodermie.

Lyon Médical, 1965, 11, 767.

OGILVIE C.

Patterns of disturbed lung function in patients, with chronic obstructive vesicular emphysema.

Thorax, 1959, 14, 113.

OGILVIE C.M., FORSTER R.E., BLAKEMORE W.S. & MORTON J.W.

A standardized breathholding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

J. Clin. Invest., 1957, 36, 1.

OGNIBENE J.A.

Systemic rheumatoid disease with interstitial pulmonary fibrosis. A report of two cases.

A.M.A. Arch. Int. Med. 1960, 105, 762.

PAILLARD P., PLAUCHU M., GALY P., MARTIN-NOEL M. & EMERY

Localisations pulmonaires kystiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Lyon Médical, 1946, 175, 376.

PEABODY H.D., MOERSCH H.J. & EDWARDS J.E.

Clinically indeterminant pulmonary fibrosis, a pathological study.

J. Thorac. Surg. 1951, 21, 519.

PEPYS J., LONGBOTTOM J.L. & JENKINS P.A.
Vegetable dust pneumoconiosis, immunologic responses to vegetable dust and their flora.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89, 842.

PEPYS J. & JENKINS P.A.
Precipitation (F.L.H.) test in farmer's lung.
Thorax, 1965, 20, 21.

PERRET C.
La mécanique respiratoire dans la fibrose interstitielle diffuse.
Schweiz. Med. Wochr. 1960, 41, 1129.

PERRET C. & HAAB P.
Altérations des échanges gazeux alvéolo-capillaires dans les fibroses.
Helv. Med. Acta, 1962, 29, 634.

PIIPER J.
Variations of ventilation and diffusing capacity to perfusion determining the alveolar-arterial O₂ difference : theory.
J. Appl. Physiol. 1961, 16, 507.

PIVOTEAU C. & DECHOUX J.
Influence de la ventilation, au repos et à l'effort, sur la capacité de diffusion du CO mesurée par la méthode en régime stable, chez le sujet normal.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1963, 17, 481.

POLLERI A., CANEPE F. & DE GAETANI G.
Comportements delle diffusione del CO in casi di artrite reumatoide, sclerodermia, eritematode sustimico e dermatomiositi.
Arch. e Meregliano 1965, 1, 41.

POKORNY C. & HELLWIG C.A.
Diffuse interstitial fibrosis of the lung.
A.M.A. Arch. Path. 1955, 59, 382.

RANKIN J.
Evaluation of alveolar capillary diffusion.
Clinical cardio-pulmonary physiologie, 1960.
2 Edit. p. 264 (Grune et Stratton, New York).

RANKIN J., Mc NEILL R.S., FORSTER R.E.

The effect of anemia on the alveolar-capillary exchange of carbon monoxide in man.

J. Clin. Invest. 1961, 40, 1323.

RANKIN J., JAESCHKE W.H., CALLIES R.C. & DICKIE H.

Farmer's lung. Physiopathologic feature of the acute interstitial granulomatosis pneumonitis of agricultural workers.

Amer. Int. Med. 1962, 57, 606.

READ J.

The pathogenesis of the Hamman-Rich syndrome. A review from the stand point of possible allergic etiology.

Amerc. Rev. Tuberc. 1958, 78, 353.

RENAULT P. & SEGRESTAA J.M.

Les fibroses pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde.

Poumon et Coeur, 1965, 21, 721.

RILEY R.L. & CURNAND A.

Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs : theory.

J. Appl. Physiol. 1951, 4, 77.

RILEY R.L., RILEY M.D. & HILL H.

Diffuse pulmonary sarcoïdosis : diffusing capacity during exercise and other lung function studies in relation to ACTH therapy.

Bull. Johns Hopk. Hosp. 1952, 91, 345.

RILEY R.L., SHEPARD R.H., COHN J.E., CARROLL D.G., & ARMONSTRONG B.W.

Maximal diffusing capacity of the lungs.

J. Appl. Physiol. 1954, 6, 573.

ROSEN S., CASTELMAN B. & LIEBOW A.

Pulmonary alveolar proteinosis.

New England. J. Med., 1958, 258, 1123.

ROSS J.C., REINHART R.W., BOXELL J.F. & KING L.H. Jr

Relationship of increased breathholding diffusing capacity to ventilation in exercise.

J. Appl. Physiol. 1963, 18, 794.

ROSSIER P.H., BUHLMANN A., WIESINGER K.
Physiologie et physiopathologie de la respiration.
Delachaux et Niestle Neufchatel, 1962.

ROUGHTON F.J. & FORSTER R.E.
Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lungs capillaries.
J. Appl. Physiol. 1957, 11, 290.

ROUJEAU J. & MOREL R.
Les localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1961, 15, 247.

RUBIN E.H., KAHN B.S. & PECKER D.
Diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Ann. Inter. Med. 1952, 36, 827.

SADOUL P.
Evaluation de la diffusion par l'oxyde de carbone : discussion.
Poumon, 1960, 16, 1066.

SARCOIDOSE Conférence Internationale.
Septembre 1966 (Masson Edit.).

SARTORELLI E., BARALD V., GRIECO A. & ZEDDA S.
La capacita di diffusione polmonare dei gas nei silicotici. Recherche ion un metodo all'ossido di carbonio.
Med. Lavoro, 1963, 54, 101.

SASAHARA A.A.
Clinical studies in pulmonary thromboembolism.
Grune et Stratton (Edit.) 1965.

SCHERRER M.
Chronic bronchitis in tuberculosis, sarcoïdosis and carcinoma of the lungs.
Bronchitis, International Symposium 1961, p. 119 (Van Gorcum. Assen).

SCHMITT J.

Les formes viscérales des phacomatoses.

Thèse Nancy, 1950.

SHEPARD R.H.

Effect of pulmonary diffusing capacity on exercise tolerance.

J. Appl. Physiol. 1958, 12, 487.

SIMONIN P., SADOUL P. & CHABOT B.

Retentissement ventilatoire de la tuberculose pulmonaire.

Rev. Tuberc. Paris, 1956, 20, 547.

SIMPSON T., HEARD B. & LAWS J.W.

Severe irreversible airways obstruction without emphysema.

Thorax, 1963, 18, 36.

SOUCY R., GREGOIRE F., LAPALME J. & LEPINE C.

La ventilation et la capacité de diffusion du poumon normal au repos et à l'effort.

Poumon 1960, 16, 1073.

SPICER W.S. Jr, JOHNSON R.L. Jr & FORSTER R.E.

Diffusing capacity and blood flow in different regions of the lung.

J. Appl. Physiol., 1962, 17, 587.

STAUB N.C., BISHOP J.M. & FORSTER R.E.

Velocity of O₂ uptake by human red blood cells.

J. Appl. Physiol. 1961, 16, 511.

STAUB W.C.

Alveolar-arterial oxygen tension gradient due to diffusion.

J. Appl. Physiol. 1963, 18, 673.

STEPHEN M.A., META E.B. & RUTH G.A.

Diffusing capacity of the lung in pulmonary emphysema.

J. Appl. Physiol. 1964, 19, 981.

THOMSON M.L., Mc GRATH M.W., SMITHER W.J. & SHEPHERD J.M.
Some anomalies in the measurement of pulmonary diffusion in asbestosis and chronic bronchitis with emphysema.
Clin. Sci. 1961, 21, 1.

TOLOT F.
Fibrose interstitielle diffuse aux métaux durs.
Arch. Mal. Prof. 1965, 26, 585.

TOMASI T.B., FUDENBERG H.H. & FINBY N.
Possible relationship of rheumatoid factors and pulmonary diseases.
Amer. J. Med. 1962, 33, 243.

TOURNIAIRE A., BLUM J., TARTULIER M. & DEYRIEUX F.
Le stade initial du coeur pulmonaire chronique des fibroses interstitielles.
Arch. Mal. Coeur, 1960, 53, 1367.

TOURNIAIRE A., BLUM J., TARTULIER M. & DEYRIEUX F.
Coeur pulmonaire sclérodermique.
La Presse Médicale, 1964, 39, 2269.

TRINQUET G., CLAUZEL A.M., CARRE R. & MEYER A.
Les valeurs du transfert de l'oxyde de carbone chez l'homme normal en état ventilatoire stable au repos.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1967, 21, 365.

TURIAF J., BASSET J. & MARLAND P.
Les fibroses pulmonaires au cours des maladies du collagène.
Revue Lyon. Medical 1959, 8, 299.

TURINO G.M., BERGOFKY E.H., GOLDRING R.M. & FISHMAN A.P.
Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity.
J. Appl. Physiol. 1963, 18, 447.

UEHLINGER E.
Die akute Silikose des Sarganser Beckens.
Schweiz. Z. Path. 1949, 12, 150.

VANROUX R. & GREGOIRE M.

La capacité de diffusion au CO chez les bronchitiques chroniques.
Acta TUB. Pneumol. Belgica, 1964, 55, 488.

VISSER B.F.

Analyse dimensionnelle des facteurs de distribution.
Poumon, 1963, 19, 938.

WARENBourg H., JAILLARD J., DELOMEZ M. & ADENIS I.

Localisations pulmonaires du granulome eosinophile. Un cas.
Lille Médical, 1964, 1, 49.

WILLIAMS M.H., CANNEY P.C. & RAYFORD C.R.

The acute effects of resection of pulmonary tissue on some pulmonary functions in the dog.

J. Thorac. Surg. 1956, 31, 643.

WILLIAMS M.H. & ZOHMAN L.R.

Cardiopulmonary function in chronic obstructive emphysema.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1959, 80, 689.

WILLIAMS M.H., SHERIFF N.S., AKYOL T. & YOO O.H.

The diffusinc capacity of the lung in acute pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 814.

WILLIAMS M.H., NATHAM S. & SHERIFF M.D.

Chronic obstructive pulmonary disease.
Amer. J. Med. 1963, 35, 20.

WILLIAMS R.S. & HUGH JONES P.

The significance of lung function changes in asbestosis.
Thorax, 1960, 15, 109.

WILSON J., RODMAN P. & ROBIN D.

An early pulmonary physiologie abnormality in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma).

Am. J. Med. 1964, 3, 361.

WRIGHT G.N.

Functionnal abnormalities in industrial pulmonary fibrosis.
A.M.A. Arch. Indust. Health. 1955, 11, 196.

ZOHMAN L.R.& WILLIAMS M.H.

Cardiopulmonary function in pulmonary fibrosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1959, 80, 700.

-oOo-

